

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038031**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.06.25**

**(51)** Int. Cl. *C07D 495/16* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201891379**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.12.09**

---

**(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

**(31)** 62/265,780

**(56)** WO-A2-2007092879

**(32)** 2015.12.10

**(33)** US

**(43)** 2018.12.28

**(86)** PCT/US2016/065964

**(87)** WO 2017/100668 2017.06.15

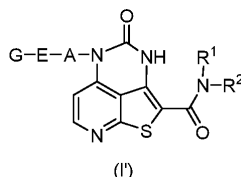
**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Арора Нидхи, Бакани Дженесис М.,  
Барбей Джозеф Кент, Бембенек  
Скотт Д. (US), Цай Минь, Чэнь Вэй  
(CN), Декхат Шарлотт Пули, Эдвардс  
Джеймс П., Гхош Бахмананда (US),  
Хао Баою (CN), Кройттер Кевин  
(US), Ли Ган (CN), Тиченор Марк С.,  
Венэйбл Дженифер Д., Вэй Дзяньмэй,  
Винер Джон Дж. М. (US), У Яо, Чжу  
Яопин, Чжан Фэйхуан, Чжан Чжэн,  
Сяо Кунь (CN)**

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

---

**(57)** Изобретение направлено на соединения формулы (I') и способы их применения и получения, а также на композиции, включающие соединения формулы (I').



**B1**

**038031**

**038031**

**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение направлено на низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы.

#### Предпосылки создания изобретения

Ревматоидный артрит ("РА") представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, при котором происходит воздействие на оболочку суставов, вызывающее болезненный отек, способный привести к эрозии кости и деформации сустава. РА оказывает существенное влияние на общество - он характеризуется относительно высоким уровнем заболеваемости (приблизительно 1% населения США страдает РА), приводит к необратимому повреждению суставов и отличается широко распространенным проявлением сопутствующих заболеваний. Несмотря на то что множество пациентов получают пользу от представленных в настоящее время на рынке биологических и синтетических лекарственных препаратов, большинство пациентов все еще переносит боль и воспаление при заболевании.

Рак, в частности лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия и множественная миелома, продолжает поражать пациентов. По-прежнему необходимы альтернативные эффективные способы лечения рака.

Тирозинкиназа Брутона ("Btk") человека представляет собой белок с молекулярной массой ~76 кДа, относящийся к Тес-семейству нерецепторных тирозинкиназ. Тес-киназы образуют второе по величине семейство цитоплазматических тирозинкиназ в клетках млекопитающих, которое состоит из четырех других членов в дополнение к ВТК: одноименная киназа ТЕС, ИТК, ТХК/RLK и ВМХ. Тес-киназы в ходе эволюции сохраняются у всех позвоночных. Они являются родственными, но структурно отличными от более крупных семейств киназ Src и Syk. Белки Тес-семейства экспрессируются в большом количестве в гематопоетических тканях и играют важную роль в росте и дифференцировке клеток крови и эндотелиальных клеток у млекопитающих.

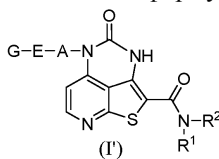
Судя по экспрессии Btk из исследований ИНС, описанных в уровне техники, ингибирование Btk может модулировать биологические процессы, связанные с В-клетками, макрофагами, тучными клетками, остеокластами и микрочастицами тромбоцитов. Cometh, O. B., et al., *Curr. Top. Microbiol. Immunol. BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 5 сентября 2015 г. Роль В-клеток при РА подтверждается терапевтической полезностью, проявляемой клинически при истощении популяции В-клеток с помощью Rituximab™. Поскольку аутоантитела играют такую определяющую роль при синовиальном воспалении, терапевтическая модуляция компартмента В-клеток представляет собой привлекательный механизм для лечения ранних стадий РА и потенциального модулирования заболевания на самых ранних стадиях. Истощение популяции В-клеток в мышинных моделях, например, коллаген-индуцированного артрита (CIA), препятствует развитию артрита. Svensson, et al. (1998) *B cell-deficient mice do not develop type II collagen-induced arthritis (CIA)*. *Clin Exp Immunol* 111, 521-526.

Применение ингибиторов Btk в доклинических моделях подтверждает роль Btk в связанной с РА биологии В-клеток. Ингибиторы Btk блокируют передачу сигналов, индуцированных антигенным рецептором, на самых ранних стадиях и последующую пролиферацию В-клеток. Кроме того, критические аспекты функции представления антигена, такие как интернализация антигена и повышение активности стимулирующих молекул, таких как CD80 и CD86 и МНС-II, могут быть заблокированы ингибиторами Btk (Kenny, E. F., et al. (2013) *PLoS One* 8, e74103). Ингибиторы Btk проявляют эффективность в различных моделях артрита у грызунов, независимо от того, дозированы ли они профилактически или полностью терапевтически (Di Paolo, J. A., et al., *Nat Chem Biol* (2011) 7, 41-50; Liu, L., et al. (2011) *J Pharmacol Exp Ther* 338, 154-163; Honigberg, L. A., et al. (2010) *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 13075-13080; Evans, E. K., et al. (2013) *J Pharmacol Exp Ther* 346, 219-228). В дополнение к облегчению симптомов болезни, ингибирование Btk снижает производство аутоантител и переключение изотипов, а также распространение эпитопа из коровьего коллагена в коллаген грызунов. Кроме того, ингибирование Btk показывает значительное снижение показателей воспаления, что оценивают с помощью гистопатологии воспаленной лапы. Вместе эти данные дают обоснование для тестирования ингибиторов Btk при воспалительных аутоиммунных нарушениях, в которых В-клетки играют главную роль. Кроме того, Btk является клинически подтвержденной мишенью при лечении гематологических злокачественных новообразований, причем необратимый ковалентный ингибитор (ICI) ибрутиниб был одобрен для лечения злокачественных новообразований В-клеток, таких как лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфолейкоз (CLL) и макроглобулинемия Вальденстрема (Hendriks, R. W., et al. (2014) *Nat Rev Cancer* 14, 219-232).

Ввиду роли Btk в различных иммунологических и онкологических путях, ингибиторы Btk являются необходимыми.

### Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы



где R<sup>1</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-пиперидинил; -C<sub>0-6</sub>алк-пирролидинил; -C<sub>0-6</sub>алк-оксазепанил; -C<sub>0-6</sub>алк-азетидинил; -C<sub>0-6</sub>алк-азиридинил; -C<sub>0-6</sub>алк-азепанил; -C<sub>0-6</sub>алк-хинуклидинил; -C<sub>0-6</sub>алк-имидазолидинил; -C<sub>0-6</sub>алк-пиперазинила; -C<sub>0-6</sub>алк-морфолинил; -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидропиранил; или -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидрофуранил, причем R<sup>2</sup> необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); -C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); оксо; галогена; -CN; -OH; -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>1-6</sub>алк-OH; -OC<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил; -C<sub>1-6</sub>алк-арила; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила; -SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенила; -C(O)H; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>галогеналкила; -C(O)-C<sub>2-6</sub>алкинила; -C(O)-C<sub>6-10</sub>арила; C(O)-гетероарила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-CN; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-OH; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкила, причем -C<sub>1-6</sub>алк- необязательно замещен -OH, OC<sub>1-6</sub>алкилом или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, и -C(O)-C<sub>0-6</sub>алк-гетероциклоалкила, в котором -алк- необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен C<sub>1-6</sub>алкилом; где

R<sup>3</sup> представляет собой H; -CN; галоген; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил или -C<sub>1-6</sub>алкил;

причем каждое из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой H; галоген; -C<sub>1-6</sub>алкил; -OC<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>0-6</sub>алк-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом; -C<sub>0-6</sub>алк-гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C(O)C<sub>1-6</sub>алкилом или -C<sub>1-6</sub>алкилом; -C<sub>1-6</sub>алк-OH; -C<sub>0-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C<sub>1-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил; -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкил или -линкер-PEG-биотина; и

причем каждое из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H; -C<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>3-6</sub>циклоалкил; -C(O)H или -CN; и

R<sup>8</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

A представляет собой связь, пиридил; фенил; нафталинил; пиримидинил; пиразинил; пиридазинил; бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный галогеном; бензотиофенил; или пиразолил; необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -C<sub>1-6</sub>алкила; галогена; -SF<sub>5</sub>; -OC<sub>1-6</sub>алкил; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила; и -C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

E представляет собой -O-; связь; -C(O)-NH-; -CH<sub>2</sub>-; или -CH<sub>2</sub>-O-;

G представляет собой H; -C<sub>3-6</sub>циклоалкил; -фенил; -тиофенил; -C<sub>1-6</sub>алкил; -пиримидинил; -пиридил; -пиридазинил; бензофуранил; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил; -гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил; -C<sub>1-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкил; -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH; причем фенил; тиофенил; пиримидинил; пиридил; пиридазинил или бензофуранил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; -C<sub>1-6</sub>алкила; -C<sub>1-6</sub>галогеналкила; -OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -OC<sub>1-6</sub>алкила; -CN; -OH; -C<sub>1-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

или его стереоизомер или изотопный вариант;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Также описаны композиции, содержащие соединения формулы (I). Способы применения соединений формулы (I) также входят в объем раскрытия настоящего изобретения.

#### Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Изобретение можно в более полной мере оценить из нижеследующего описания, включающего следующие определения терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные отличительные признаки раскрываемых соединений и способов, которые для ясности описаны в контексте отдельных аспектов, также могут использоваться в комбинации в одном аспекте. В противоположность этому, различные отличительные признаки раскрываемых соединений и способов, описанные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также предложены по отдельности или в любой подкомбинации.

Термин "алкил", используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода ("C<sub>1-12</sub>"), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода ("C<sub>1-6</sub>") в цепи.

Примеры алкильных групп включают метил (Me, C<sub>1</sub>алкил) этил (Et, C<sub>2</sub>алкил), н-пропил (C<sub>3</sub>алкил), изопропил (C<sub>3</sub>алкил), бутил (C<sub>4</sub>алкил), изобутил (C<sub>4</sub>алкил), втор-бутил (C<sub>4</sub>алкил), трет-бутил (C<sub>4</sub>алкил), пентил (C<sub>5</sub>алкил), изопентил (C<sub>5</sub>алкил), трет-пентил (C<sub>5</sub>алкил), гексил (C<sub>6</sub>алкил), изогексил (C<sub>6</sub>алкил) и группы, которые в свете знаний специалиста в данной области техники и идей, представленных в данном документе, будут рассматриваться как эквивалент любому вышеуказанному примеру.

Если в данном документе указывается диапазон атомов углерода, например, C<sub>1-6</sub>, это охватывает все диапазоны, а также отдельные числа атомов углерода. Например, "C<sub>1-3</sub>" включает C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub>.

Термин "C<sub>1-6</sub>алк" относится к алифатическому линкеру, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Термин "-C<sub>0</sub>алк-" относится к связи. В некоторых аспектах C<sub>1-6</sub>алк может быть замещен оксо-группой или ОН-группой.

Термин "алкенил", используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода ("C<sub>2-12</sub>"), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода ("C<sub>2-6</sub>"), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну двойную связь. Например, алкенильные фрагменты включают без ограничения аллил, 1-пропен-3-ил, 1-бутен-4-ил, пропа-1,2-диен-3-ил и т.п.

Термин "алкинил", используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода ("C<sub>2-12</sub>"), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода ("C<sub>2-6</sub>"), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну тройную связь. Например, алкинил фрагменты включают без ограничения винил, 1-пропин-3-ил, 2-бутин-4-ил и т.п.

Термин "арил" относится к карбоциклическим ароматическим группам, имеющим от 6 до 10 атомов углерода ("C<sub>6-10</sub>"), таким как фенил, нафтил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода ("C<sub>3-10</sub>"), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода ("C<sub>3-6</sub>"). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), 1-метилциклопропил (C<sub>4</sub>), 2-метилциклопентил (C<sub>5</sub>), адамантил (C<sub>10</sub>) и т.п.

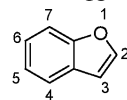
Термин "гетероциклоалкил" относится к любой пяти-десяти-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена при любом гетероатоме или атоме углерода в кольце так, что в результате она представляет собой устойчивую структуру. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают без ограничения азепанил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, гексагидро-5H-[1,4]диоксино[2,3-c]пирролил, бензо[d][1,3] диоксолил и т.п.

Термин "гетероарил" относится к моно- или бициклической структуре ароматического кольца, включая атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов ("C<sub>5-10</sub>"). Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пуразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил, изоиндолинил, индазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, бензотиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, изотиазолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил и т.п.

Термин "галоген" представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин "галогено" представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

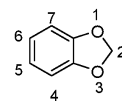
Термин "галогеналкил" относится к алкильному фрагменту, в котором один или несколько атомов водорода были замещены одним или несколькими атомами галогена. Одним примером заместителей является фтор. Предпочтительные галогеналкильные группы настоящего раскрытия включают в себя тригалогенированные алкильные группы, такие как трифторметильные группы.

Термин "оксо" относится к фрагменту a=O, в котором два водорода из одного и того же атома углерода были замещены карбонилем. Например, оксо-замещенный пирролидинильный фрагмент может представлять собой пирролидин-2-оновый фрагмент или пирролидин-3-оновый фрагмент.



Термин "бензофуранил" представляет собой следующий фрагмент:

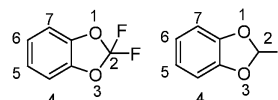
Бензофуранильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5, 6 или 7.



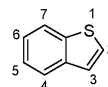
Термин "бензо[d][1,3] диоксолил" представляет собой следующий фрагмент:

Бензо[d][1,3]диоксолильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 4, 5, 6 или 7. В тех аспектах, в которых "бензо[d][1,3]диоксолильный фрагмент за-

мещен галогеном", предпочтительными являются следующие фрагменты:



Термин "бензотиофенил" представляет собой следующий фрагмент:

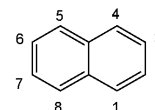


Бензотиофенильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

Термин "фенил" представляет собой следующую функциональную группу:

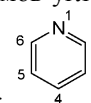


Фенильный фрагмент может быть присоединен по любому из атомов углерода.



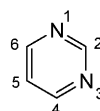
Термин "нафталинил" (т.е. нафтил) представляет собой следующий фрагмент:

Нафталинильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в по-



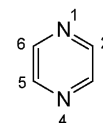
ложении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Термин "пиридил" представляет следующий фрагмент:

Пиридинильный фрагмент может быть присоединен через любой один из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5 или 6.



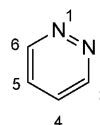
Термин "пиримидинил" представляет следующий фрагмент:

Пиримидинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в по-



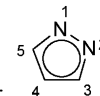
ложении 2, 4, 5 или 6. Термин "пиазинил" представляет следующий фрагмент:

Пиазинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в положении 2, 3, 5 или 6.



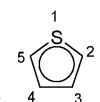
Термин "пиридазинил" представляет следующий фрагмент:

Пиридазинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в по-



ложении 3, 4, 5 или 6. Термин "пиазолил" представляет следующий фрагмент:

Пиазолильный фрагмент может быть присоединен через любой один из атомов углерода в положении 1, 2, 3, 4 или 5 атомов.



Термин "тиофенил" представляет собой следующую группу:

Тиофенильная группа может быть присоединена через любое из расположений 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

Термин "линкер-PEG-биотин" относится к фрагменту, содержащему -линкер-PEG-CH<sub>2</sub>-NH-биотинил. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают фрагмент линкер-PEG-биотин, могут применяться в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе. В качестве альтернативы соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают фрагмент линкер-PEG-биотин, могут применяться в качестве диагностических зондов в соответствии со способами, известными из уровня техники. Предпочтительные линкеры известны из уровня техники, при этом линкер -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-является особенно предпочтительным. Предпочтительные PEG-фрагменты включают по меньшей мере два или три повторяющихся фрагмента -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-. Предпочтительным фрагментом линкер-PEG-биотин является



кольце. Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-азепанильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда азепанильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому атому углерода или по атому азота.



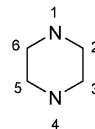
Термин "хинуклидинил" представляет собой следующий фрагмент:

Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой хинуклидинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода в кольце.



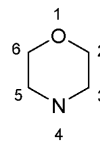
Термин "имидазолидинил" представляет собой следующий фрагмент:

Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_6$ алк-имидазолидинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода в кольце. Когда в других аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-имидазолидинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-имидазолидинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда имидазолидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из атомов в положении 1, 2, 3, 4 или 5.



Термин "пиперазинил" представляет собой следующий фрагмент:

Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_6$ алк-пиперазинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода в кольце. Когда в других аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-пиперазинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-пиперазинильный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда пиперазинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из атомов в положении 1, 2, 3, 4, 5 или 6.



Термин "морфолинил" представляет собой следующий фрагмент:

Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_6$ алк-морфолинийный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода в кольце. Когда в других аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-морфолинийный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда в настоящем раскрытии  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-морфолинийный фрагмент, оно может быть присоединено к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода или азота в кольце. Когда морфолинийный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из положений 2, 3, 4, 5 или 6 атомов.

Термин "тетрагидрофуранил" представляет собой 6-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом кислорода в кольце. Тетрагидропиранильный фрагмент может быть присоединен по любому атому углерода в кольце.

Термин "тетрагидрофуранил" представляет 5-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом кислорода в кольце. Тетрагидрофуранильный фрагмент может быть присоединен по любому атому углерода в кольце.

В контексте настоящего документа термин "соединение(я) формулы (I)" включает такие соединения "формулы (I)", а также соединения любого подвида формулы (I).

В пределах объема раскрытия сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образованы в процессе образования или выделения продукта с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (МИБК), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и тому подобное. В одном аспекте сольваты образуются с применением в числе прочего растворителя(ей) класса 3. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3)",

(Ноябрь 2005). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. В некоторых вариантах осуществления сольваты описанных соединений или их фармацевтически приемлемые соли обычно получают или образуются посредством описанных в данном описании способов. В некоторых вариантах осуществления сольваты описанных в данном описании соединений являются безводными. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме и являются безводными.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или подлежащий одобрению законодательным учреждением федерального правительства или правительства штата или соответствующего учреждения в странах помимо США или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью использования для животных и, более конкретно, для человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут быть неорганическими или органическими кислотно-аддитивными солями или основно-аддитивными солями. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфовая кислота, этансульфовая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфовая кислота, бензолсульфовая кислота, 4-хлорбензолсульфовая кислота, 2-нафталинсульфовая кислота, 4-толуолсульфонокислота, камфорсульфовая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, тригичная бутилуксусная кислота, лауриловая серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, замещен одним из ионов металла, например, иона щелочного металла, иона щелочноземельного элемента или иона алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и при этом соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидроклорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

"Фармацевтически приемлемое средство доставки" относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или носителю, с помощью которого вводится соединение настоящего раскрытия изобретения. Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" обозначает нетоксичное биологически переносимое и иным образом биологически приемлемое для введения субъекту вещество, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом применяемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмалов, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

"Субъект" включает в себя человека. В настоящем документе термины "человек", "пациент" и "субъект" применяются на взаимозаменяемой основе.

"Излечение" или "лечение" какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т.е. прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может не быть распознан субъектом. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо обоих. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

"Соединения настоящего изобретения" и эквивалентные выражения предназначены для того, чтобы охватить соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, при этом указанное выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты, если это допустимо контекстом. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены ли они сами или нет, предполагает охват их солей и сольватов, если это допустимо контекстом.

Используемый в настоящем документе термин "изотопный вариант" относится к соединению, которое содержит неестественные пропорции изотопов у одного или более атомов, которые входят в состав такого соединения. Например, "изотопный вариант" соединения может быть помечен радиометкой, т.е.



содержать один или более нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ) и т.п. Следует понимать, что в соединении, в котором производится такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой атом водорода может представлять собой  $^2\text{H/D}$ , любой атом углерода может представлять собой  $^{13}\text{C}$  или любой атом азота может представлять собой  $^{15}\text{N}$ , и присутствие и размещение таких атомов может быть определено в рамках квалификации в данной области. Аналогичным образом настоящее раскрытие изобретения может включать в себя подготовку изотопных вариантов с радиоизотопами, в случае, например, если полученные соединения могут быть использованы для исследования распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. Имеющие радиоактивную метку соединения настоящего раскрытия изобретения можно использовать в диагностических методах, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Радиоактивные изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерода-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , являются особенно подходящими в связи с простотой их включения и наличием готовых средств обнаружения. Дополнительно могут быть получены соединения, замещенные позитрон-излучающими изотопами, например  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , и они будут подходящими для исследований способом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов в субстратах.

Все изотопные варианты соединений настоящего раскрытия изобретения, независимо от того являются ли они радиоактивными или нет, предназначены для того, чтобы охватываться объемом настоящего изобретения.

Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения своих атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются "стереоизомерами", например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры.

Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга, называются "диастереомерами", а те из них, которые являются зеркальными изображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Если у соединения асимметричный центр, например оно связано с четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией своего асимметричного центра и описывается правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению (в котором молекула вращает плоскость поляризованного света), обозначаемому как правое вращение или левое вращение (т.е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью".

"Атропоизомеры" относятся к стереоизомерам, которые появляются в результате затрудненного вращения вокруг одинарной связи.

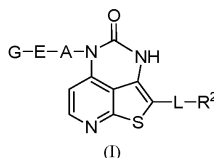
Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы соединения определенной структуры и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения  $\pi$ -электронов и атома (как правило, атома H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро преобразуются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Еще одним примером таутомерии являются кислород- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической активности и биологической активности интересующего соединения.

Соединения данного раскрытия изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или их смесей.

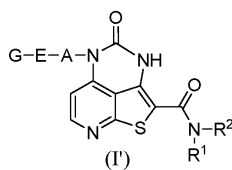
Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). В настоящем описании любая свободная валентность, возникающая при атоме углерода, кислорода или азота в любой описанной в настоящем документе структуре, указывает на присутствие атома водорода. Там, где в структуре находится хиральный центр, но для этого центра не показана конкретная стереохимия, оба энантиомера, отдельно или в виде смеси, охватываются такой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)

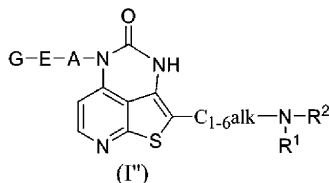


причем L представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{алк}-\text{NR}^1-$ , связь или  $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-$ .

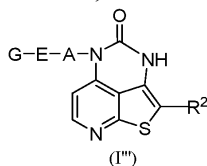
В предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой  $-C(O)NR^1$ -, соответствующий соединениям формулы (I')



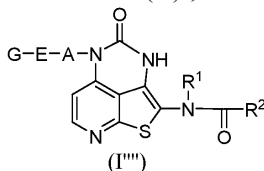
В других аспектах L представляет собой  $-C_{1-6}alk-NR^1$ -, соответствующий соединениям формулы (I'')



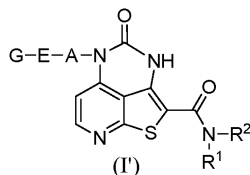
В других аспектах L представляет собой связь, соответствующую соединениям формулы (I''')



В других аспектах L представляет собой  $-NR^1-C(O)-$ , соответствующий соединениям формулы (I''')



Предпочтительный вариант раскрытия изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (I')



где  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-6}alk$ ил;

$R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}alk$ -пиперидинил;  $-C_{0-6}alk$ -пирролидинил;  $-C_{0-6}alk$ -оксазепанил;  $-C_{0-6}alk$ -азетидинил;  $-C_{0-6}alk$ -азиридинил;  $-C_{0-6}alk$ -азепанил;  $-C_{0-6}alk$ -хинуклидинил;  $-C_{0-6}alk$ -имидазолидинил;  $-C_{0-6}alk$ -пиперазинил;  $-C_{0-6}alk$ -морфолинил;  $-C_{0-6}alk$ -тетрагидропиранил или  $-C_{0-6}alk$ -тетрагидрофуранил, причем  $R^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ; оксо; галогена;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NR^6R^7$ ;  $-C_{1-6}alk$ ила;  $-C_{1-6}alk-OH$ ;  $-OC_{1-6}alk$ ила;  $-C_{3-6}циклоалк$ ила;  $-C_{1-6}галогеналк$ ила;  $-C_{1-6}алк$ -арила;  $-SO_2-C_{1-6}алк$ ила;  $-SO_2-C_{2-6}алкенила$ ;  $-C(O)H$ ;  $-C(O)-C_{1-6}алк$ ила;  $-C(O)-C_{3-6}циклоалк$ ила;  $-C(O)-C_{1-6}галогеналк$ ила;  $-C(O)-C_{2-6}алкенила$ ;  $-C(O)-C_{6-10}арила$ ;  $C(O)$ -гетароарила;  $-C(O)-C_{1-6}алк-CN$ ;  $-C(O)-C_{1-6}алк-OH$ ;  $-C(O)-C_{1-6}алк-SO_2-C_{1-6}алк$ ила;  $-C(O)-O-C_{1-6}алк$ ила;  $-C(O)-C_{1-6}алк-NR^6R^7$ ;  $-C(O)-C_{1-6}алк-O-C_{1-6}алк$ ила, причем  $-C_{1-6}алк$ - необязательно замещен  $-OH$ ,  $OC_{1-6}алкилом$  или  $-NR^6R^7$ ; и  $-C(O)-C_{0-6}алк$ -гетероциклоалкила, в котором  $-алк$ - необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}алкилом$ ; где

$R^3$  представляет собой H;  $-CN$ ; галоген;  $-C_{1-6}галогеналк$ ил или  $-C_{1-6}алк$ ил;

причем каждое из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой H; галоген;  $-C_{1-6}алк$ ил;  $-OC_{1-6}алк$ ил;  $-C_{0-6}алк-C_{3-6}циклоалк$ ил, необязательно замещенный  $C_{1-6}алкилом$ ;  $-C_{0-6}алк$ -гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C(O)C_{1-6}алкилом$  или  $-C_{1-6}алкилом$ ;  $-C_{1-6}алк-OH$ ;  $-C_{0-6}алк-NR^6R^7$ ;  $-C_{1-6}алк-O-C_{1-6}алк$ ил;  $C_{1-6}алк-NH-C_{0-6}алк-O-C_{1-6}алк$ ил;  $C_{1-6}алк-NHSO_2-C_{1-6}алк$ ил;  $-C_{1-6}алк-SO_2-C_{1-6}алк$ ил;  $-NHC(O)-C_{1-6}алк$ ил или -линкер-PEG-биотина; и

причем каждое из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H;  $-C_{1-6}алк$ ил;  $-C_{3-6}циклоалкилом$ ;  $-C(O)H$  или  $-CN$ ; и

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}алк$ ил;

A представляет собой связь, пиридил; фенил; нафталинил; пиримидинил; пиразинил; пиридазинил; бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный галогеном; бензотиофенил или пиразолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

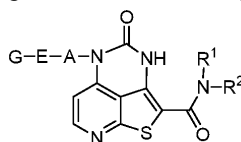
-C<sub>1-6</sub>алкила; галогена; -SF<sub>5</sub>; -OC<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила; и -C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

E представляет собой -O-; связь; -C(O)-NH-; -CH<sub>2</sub>-; или -CH<sub>2</sub>-O-; и

G представляет собой H; -C<sub>3-6</sub>циклоалкил; -фенил; -тиофенил; -C<sub>1-6</sub>алкил; -пиримидинил; -пиридил; -пиридазинил; бензофуранил; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил; -гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил; -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил; -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил или -ОН; причем фенил; тиофенил; пиримидинил; пиридил; пиридазинил или бензофуранил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; -C<sub>1-6</sub>алкила; -C<sub>1-6</sub>галогеналкила; -OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -OC<sub>1-6</sub>алкила; -CN; -ОН; -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила.

Стереизомеры и изотопные варианты формулы I' также входят в объем раскрытия изобретения. Фармацевтически приемлемые соли формулы I' также входят в объем раскрытия изобретения.

Раскрытие настоящего изобретения предпочтительно направлено на соединения формулы (I')



(I')

где R<sup>1</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>0-2</sub>алк-пиперидинила; C<sub>0-2</sub>алк-пирролидинила; оксазепанила; азетидинила; азепанила; хинуклидинила; C<sub>2</sub>алк-имидазолидинила; C<sub>2</sub>алк-пиперазинила; C<sub>2</sub>алк-морфолинила; тетрагидропиридила и C<sub>0-1</sub>алк-тетрагидрофуридила; причем R<sup>2</sup> необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из (C=O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); оксо; галогена; OH; NH<sub>2</sub>; CN; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>алк-ОН; OC<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил; SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенила; C<sub>1-2</sub>алк-арила; (C=O)H; (C=O)C<sub>1-6</sub>алкила; (C=O)C<sub>1-6</sub>галогеналкила; (C=O)-C<sub>2-6</sub>алкенила; (C=O)-C<sub>2-6</sub>алкинила; (C=O)C<sub>3-6</sub>циклоалкила; (C=O)-фенила; (C=O)-имидазолила; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-CN; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-ОН; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкила, причем C<sub>1-6</sub>алк- необязательно замещен -ОН, OC<sub>1-6</sub>алкилом или NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и (C=O)C<sub>0-1</sub>алк-гетероциклоалкила, причем -алк- необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен C<sub>1-6</sub>алкилом; и NH(C=O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); причем

R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из H, CN, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и C<sub>1-6</sub>алкила;

причем каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H; галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; CH<sub>2</sub>OH; C<sub>1-6</sub>алк-OC<sub>1-6</sub>алкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного NH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub>; оксетанила, замещенного CH<sub>3</sub>; 1-ацетилпирролидин-2-ила; CH<sub>2</sub>-пирролидинила; CH<sub>2</sub>-пиперидинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-пиперидинила; CH<sub>2</sub>-морфолинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-морфолинила; CH<sub>2</sub>-(4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NH(C=O)C<sub>1-6</sub>алкила и линкер-PEG-биотина; и

причем R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, циклопропила, (C=O)H и CN;

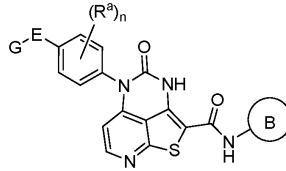
A выбирают из группы, состоящей из связи, фенила; нафталинила, пиридила; пиримидинила; пирозинила; пиридазинила; бензотиофенила и пиразолила; причем A необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, галогена, OC<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

E выбирают из группы, состоящей из -O-, связи, (C=O)-NH, CH<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>-O; и

G выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>1-6</sub>алк-OC<sub>1-6</sub>алкила; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; OH; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; фенила; тиофенила; пиримидинила; пиридила; пиридазинила; бензофуранила; гетероциклоалкила, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенила; причем фенил, тиофенил, пиримидинил, пиридил, пиридазинил или бензофуранил, необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>алкила, OC<sub>1-6</sub>алкила-OC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алк-OC<sub>1-6</sub>алкила, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SF<sub>5</sub> и (C=O)C<sub>1-6</sub>алкила.

Стереизомеры и изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды и сольваты формулы I' также входят в объем раскрытия изобретения.

Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (II'), а также к стереоизомерам, изотопическим вариантам и их фармацевтически приемлемой соли:



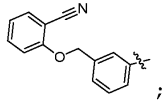
(II')

где  $R^a$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, Cl, F,  $CH_3$  и  $CF_3$ ;

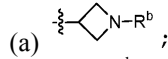
$n$  равно от 0 до 2;

E представляет собой O;

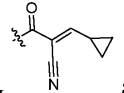
G выбирают из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ -циклоалкила; оксетанила; тетрагидрофуридила; тетрагидропиранила; бензофуран-7-илокси; пиридила; пиридила, замещенного  $CH_3$ ; фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила, OH,  $OC_{1-6}$ -алкила,  $OC_{1-6}$ -галогеналкила,  $CH_2OCH_3$ ,  $(C=O)NH_2$  и  $C_{3-6}$ -циклоалкила; и



Кольцо B выбирают из группы, состоящей из:

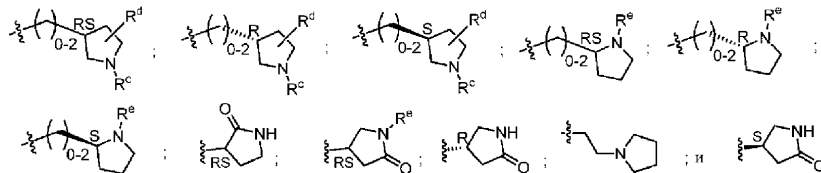


причем  $R^b$  выбирают из группы, состоящей из H;  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $(C=O)CH=CH_2$ ,

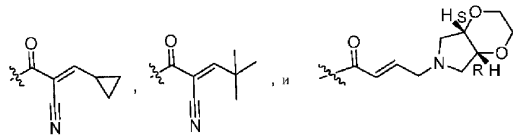


$(C=O)CH_2CH_2OCH_3$ ,  $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$  и

(b)

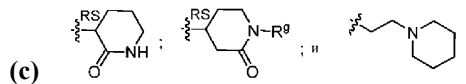
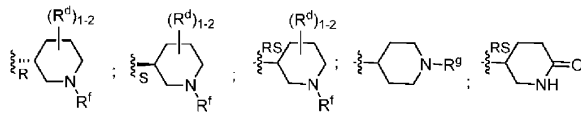


причем  $R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ -алкила, CN,  $(C=O)C_{1-3}$ -алкила,  $(C=O)CH=CH_2$ ,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $(C=O)CH_2NH_2$ ,  $(C=O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $(C=O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $(C=O)CH_2CN$ ,  $CH_2$ -фенила,  $(C=O)CH_2Cl$ ,  $(C=O)CH=CHCH_2NH_2$ ,  $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$ ,  $(C=O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$ ,  $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ,  $(C=O)CH=CHCH_2SO_2CH_3$ ,  $(C=O)$ -фенила,  $SO_2CH=CH_2$ ,  $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,



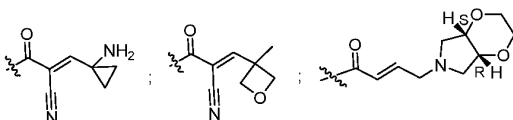
$R^d$  выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и  $OCH_3$ ;

$R^e$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;



где  $R^d$  выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и  $OCH_3$ ;

$R^f$  выбирают из группы, состоящей из  $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ; H;  $C_{1-6}$ -алкила; CN;  $(C=O)C_{1-3}$ -алкила;  $(C=O)C_{1-3}$ -галоалкила;  $(C=O)C_{2-6}$ -алкенила;  $(C=O)C_{2-6}$ -алкинила;  $(C=O)(CH_2)_{1-2}OH$ ;  $(C=O)(CH_2)_{1-2}OCH_3$ ;  $(C=O)H$ ;  $(C=O)(CH_2)_{0-1}CN$ ;  $(C=O)CH_2NH_2$ ;  $(C=O)(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$ ;  $(C=O)(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ ;  $(C=O)CH(CH_3)NH(CH_3)$ ;  $(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$ ;  $(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$ ;  $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$ ;  $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$ ;  $(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$ ;  $(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$ ;  $(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$ ;  $(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$ ;  $(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$ ;



;  $C_{3-6}$ -циклоалкила;  $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ -ацетидинила;

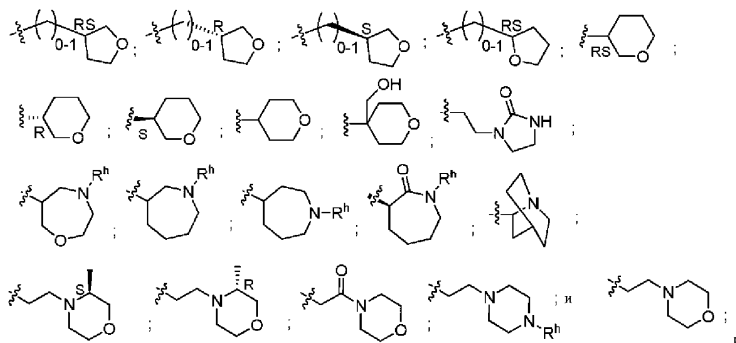
(C=O)оксетанила; (C=O)тетрагидрофурана; (C=O)тетрагидропиранила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>пирролидинила, причем указанный пирролидинил необязательно замещен CH<sub>3</sub>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>пиперидинила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>морфолинила; SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенила; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила и линкер-PEG-биотина;

R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из H, CN, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и C<sub>1-6</sub>алкила;

причем каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H; галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; CH<sub>2</sub>OH; C<sub>1-6</sub>алк-OC<sub>1-6</sub>алкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного NH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub>; оксетанила, замещенного CH<sub>3</sub>; 1-ацетилпирролидин-2-ила; CH<sub>2</sub>-пирролидинила; CH<sub>2</sub>-пиперидинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-пиперидинила; CH<sub>2</sub>-морфолинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-морфолинила; CH<sub>2</sub>-(4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксидо[2,3-с]пиррол-6(3H)-ила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NH(C=O)C<sub>1-6</sub>алкила и линкер-PEG-биотина; и

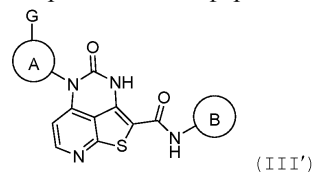
причем R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и CN; R<sup>8</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила и CN; и

(d)

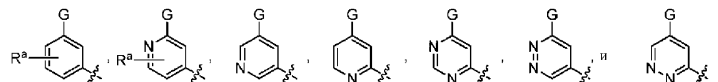


причем R<sup>h</sup> выбирают из группы, состоящей из H, CN, CH<sub>3</sub> и CH<sub>2</sub>фенила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (III'), а также к стереоизомерам, изотопическим вариантам и их фармацевтически приемлемой соли:



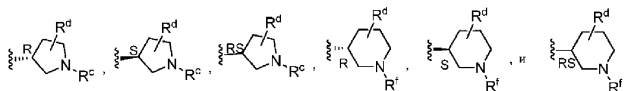
где G-A выбирают из группы, состоящей из



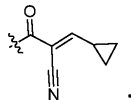
причем G представляет собой фенил или фенил, замещенный одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, пирридила, оксетан-3-ила и тетрагидро-2H-пиран-4-ила;

R<sup>a</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из



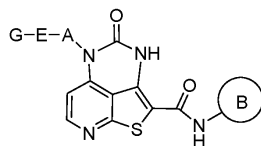
причем R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>,



(C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и

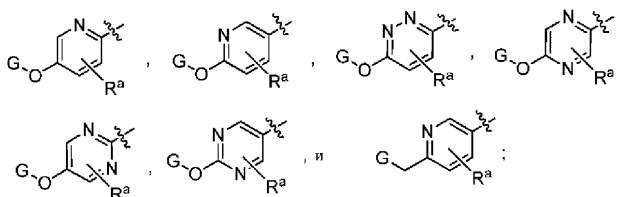
R<sup>d</sup> выбирают из группы, состоящей из H, OH и OCH<sub>3</sub>.

Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (IV'), а также к стереоизомерам, изотопическим вариантам и их фармацевтически приемлемой соли:



(IV')

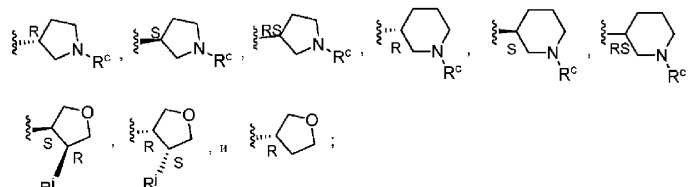
где G-E-A выбирают из группы, состоящей из



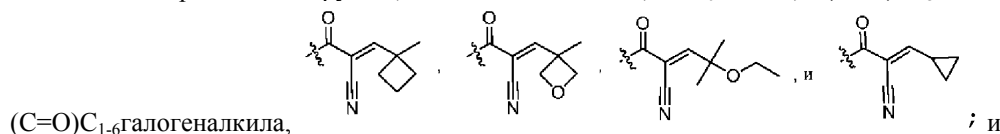
причем G выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиридазин-3-ила, фенила и фенила, замещенного F;

R<sup>a</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>;

кольцо В выбирают из группы, состоящей из



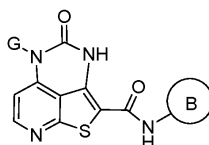
R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, (C=O)C<sub>1-3</sub>-алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>,



(C=O)C<sub>1-6</sub>-галогеналкила,

R<sup>d</sup> выбран из группы, состоящей из H, NH<sub>2</sub> и NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>.

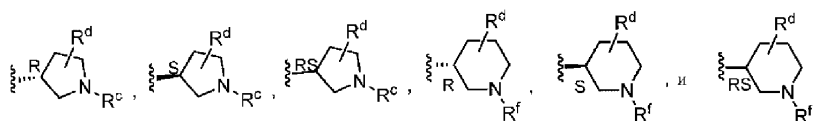
Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (V), а также к стереоизомерам, изотопическим вариантам и их фармацевтически приемлемой соли:



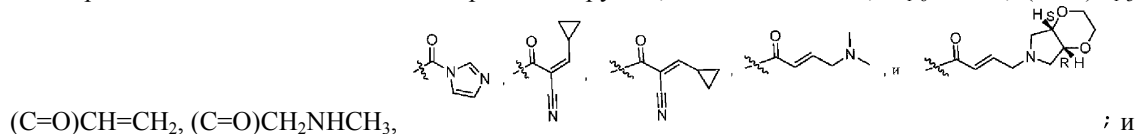
(V')

где G выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила; C<sub>1-6</sub>-галогеналкила; фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>-алкила, OC<sub>1-6</sub>-галогеналкила, (C=O)-C<sub>1-6</sub>-алкила, SF<sub>5</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкила; бензо[d][1,3]диоксолила, необязательно замещенного Cl; 2-метилпиридин-3-ила; 2-изопропилпиридин-4-ила; бензотиофенила; нафталинила и 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ила;

кольцо В выбирают из группы, состоящей из



причем R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, (C=O)C<sub>1-3</sub>-алкила,



(C=O)CH=CH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>,

R<sup>d</sup> представляет собой H или OH.

В соответствии с раскрытием изобретения R<sup>1</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>-алкил. В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, например метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В предпочтительных аспектах R<sup>1</sup> представляет собой H.

Согласно описанию R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>-алк-циклоалкильный фрагмент, который не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями. В тех вариантах осуществления, в которых R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0</sub>-алк-гетероциклоалкил, гетероциклоалкил непосредственно присоединен к соединению формулы (I) через связь. В тех аспектах, в которых R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>-алк-гетероциклоалкильный фрагмент, причем гетероциклоалкильный фрагмент присоединен к соединению формулы (I) посредством алифатического линкера, имеющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где C<sub>1-6</sub>-алк включает, например, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления, линкер C<sub>1-6</sub>-алк замещен оксо, например, -CH<sub>2</sub>-C(O)-. В предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-1</sub>-алк-гетероциклоалкил, например -C<sub>0</sub>-алк-гетероциклоалкил (т.е. гетероциклоалкил) или -C<sub>1</sub>-алк-

гетероциклоалкил (т.е.  $-\text{CH}_2$ -гетероциклоалкил).

В предпочтительных аспектах циклоалкильный фрагмент  $R^2$  представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклоалкил, причем 6-членный гетероциклоалкил является наиболее предпочтительным. В соответствии с описанием гетероциклоалкильный фрагмент может включать один атом азота, два атома азота, один атом азота и один атом кислорода или один атом кислорода. Предпочтительные гетероциклоалкильные группы, содержащие один атом азота, в случае  $R^2$  представляют собой пиперидинил; пирролидинил; азетидинил; азепанил; азиридинил; и хинуклидинил, причем предпочтительными являются пиперидинил и пирролидинил, а наиболее предпочтительным - пиперидинил. Предпочтительными гетероциклоалкильными группами, содержащими два атома азота, в случае  $R^2$  являются мидазолидинил и пиперазинил. Предпочтительные гетероциклоалкильные группы, содержащие один атом азота, один атом кислорода, в случае  $R^2$  представляют собой оксазепанил, причем предпочтительным является 1,4-оксазепанил; и морфолинил. Предпочтительными гетероциклоалкильными группами, содержащими один атом кислорода, в случае  $R^2$  являются тетрагидропиранил и тетрагидрофуранил.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-пиперидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-пиперидинил или  $-\text{C}_1$ алк-пиперидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-пиперидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-пиперидинил или  $-\text{C}_1$ алк-пиперидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении на пиперидинильном кольце. В предпочтительных аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота пиперидинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-пирролидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-пирролидинил или  $-\text{C}_1$ алк-пирролидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-пирролидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-пирролидинил или  $-\text{C}_1$ алк-пирролидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в пирролидинильном кольце. В предпочтительных аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота пирролидинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-оксазепанил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-оксазепанил или  $-\text{C}_1$ алк-оксазепанил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-оксазепанил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-оксазепанил или  $-\text{C}_1$ алк-оксазепанил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении на оксазепанильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота оксазепанила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азетидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азетидинил или  $-\text{C}_1$ алк-азетидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азетидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азетидинил или  $-\text{C}_1$ алк-азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в азетидинильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота азетидинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азепанил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азепанил или  $-\text{C}_1$ алк-азепанил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азепанил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азепанил или  $-\text{C}_1$ алк-азепанил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в азепанильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота азепанила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азиридинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азиридинил или  $-\text{C}_1$ алк-азиридинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-азиридинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-азиридинил или  $-\text{C}_1$ алк-азиридинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в азиридинильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота азепанила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-хинуклидинил, предпочтительно  $-\text{C}_0$ алк-хинуклидинил или  $-\text{C}_1$ алк-хинуклидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_{0-6}$ алк-хинуклидинил, предпочтитель-

но -C<sub>0</sub>алк-хинуклидинил или -C<sub>1</sub>алк-хинуклидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в хинуклидинильном кольце.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-имидазолидинил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-имидазолидинил или -C<sub>1</sub>алк-имидазолидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-имидазолидин, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-имидазолидин или -C<sub>1</sub>алк-имидазолидин, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в имидазолидинильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через один из атомов азота имидазолидинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-пиперазинил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-пиперазинил или -C<sub>1</sub>алк-пиперазинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-пиперазинил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-пиперазинил или -C<sub>1</sub>алк-пиперазинил, замещенный замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в пиперазинильном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота пиперазинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-морфолинил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-морфолинил или -C<sub>1</sub>алк-морфолинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-морфолинил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-морфолинил или -C<sub>1</sub>алк-морфолинил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в морфолинийном кольце. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель присоединен через атом азота морфолинила.

В некоторых аспектах раскрытия изобретения R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидропиранил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-тетрагидропиранил или -C<sub>1</sub>алк-тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидропиранил, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-тетрагидропиранил или -C<sub>1</sub>алк-тетрагидропиранил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены по любому атому углерода в тетрагидропиранильном кольце.

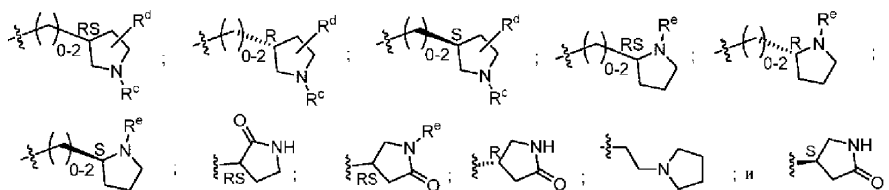
В некоторых аспектах раскрытия изобретения R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидрофуран, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-тетрагидрофуран или -C<sub>1</sub>алк-тетрагидрофуран, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в настоящем документе.

В более предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-тетрагидрофуран, предпочтительно -C<sub>0</sub>алк-тетрагидрофуран или -C<sub>1</sub>алк-тетрагидрофуран, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в настоящем документе. Заместители могут быть присоединены по любому атому углерода в тетрагидрофуранильном кольце.

В предпочтительных аспектах описания, R<sup>2</sup> представляет собой пиперидинил, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-пиперидинил, пирролидинил, СН<sub>2</sub>-пирролидинил или СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-пирролидинил. В предпочтительных аспектах R<sup>2</sup> представляет собой азетидинил; азепанил; хинуклидинил; СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-имидазолидинил или СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-пиперазинил. В некоторых аспектах, R<sup>2</sup> представляет собой оксазепанил или СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-морфолинил, СН<sub>2</sub>(C=O)-морфолинил. В других аспектах, R<sup>2</sup> представляет собой тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил или СН<sub>2</sub>-тетрагидрофуранил.

В некоторых аспектах, фрагмент R<sup>2</sup> может быть определен как "кольцо В". В некоторых аспектах, особенно тех, в которых соединение имеет формулу (II'), Кольцо В представляет собой

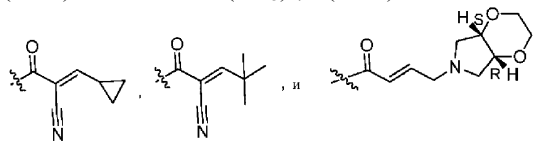
где R<sup>b</sup> выбирают из группы, состоящей из H; C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В других аспектах кольцо В выбирают из группы, состоящей из



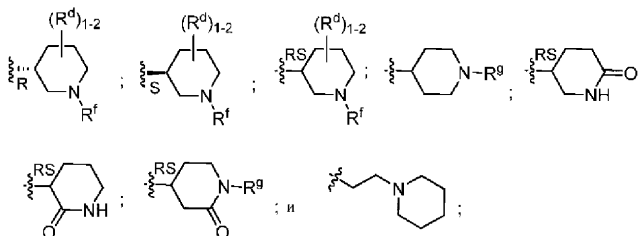
причем R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, CN, (C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, (C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (C=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CN, СН<sub>2</sub>-фенила, (C=O)CH<sub>2</sub>Cl, (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>),



$(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,  $(\text{C}=\text{O})$ -фенила,  $\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,

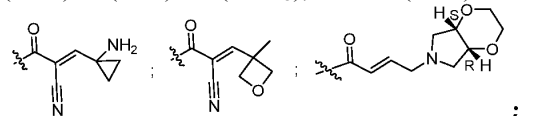


$\text{R}^d$  выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и  $\text{OCH}_3$ ; и  $\text{R}^e$  представляет H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил. В других аспектах кольцо В выбирают из группы, состоящей из



причем  $\text{R}^d$  выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и  $\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^f$  выбирают из группы, состоящей из  $(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{R}^3)=\text{CR}^4(\text{R}^5)$ ; H;  $\text{C}_{1-6}$ алкила; CN;  $(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила;  $(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-3}$ галогеналкила;  $(\text{C}=\text{O})\text{C}_{2-6}$ алкенила;  $(\text{C}=\text{O})\text{C}_{2-6}$ алкинила;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{H}$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CN}$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{OH})$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2(\text{OCH}_3)$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OCH}_3)$ ;



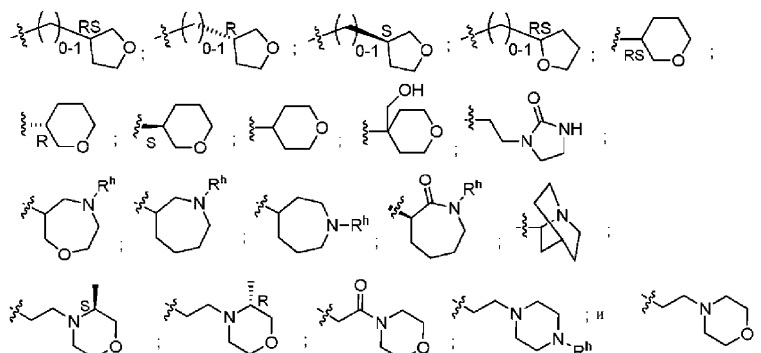
$\text{C}_{3-6}$ циклоалкила;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}$ ацетидинила;  $(\text{C}=\text{O})$ оксетанила;  $(\text{C}=\text{O})$ тетрагидрофуранила;  $(\text{C}=\text{O})$ тетрагидропиранила;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}$ пирролидинила, причем указанный пирролидинил необязательно замещен  $\text{CH}_3$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}$ пиперидинила;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}$ морфолинила;  $\text{SO}_2\text{-C}_{2-6}$ алкенила;  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила и линкер-PEG-биотина; причем  $\text{R}^3$  выбирают из группы, состоящей из H, CN, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкила;

причем каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из H; галогена;  $\text{C}_{1-6}$ алкила;  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ алк- $\text{OC}_{1-6}$ алкила;  $\text{OC}_{1-6}$ алкила;  $\text{C}_{1-4}$ алк- $\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $\text{NH}_2$  или  $\text{CH}_3$ ; оксетанила, замещенного  $\text{CH}_3$ ; 1-ацетилпирролидин-2-ила;  $\text{CH}_2$ -пирролидинила;  $\text{CH}_2$ -пиперидинила;

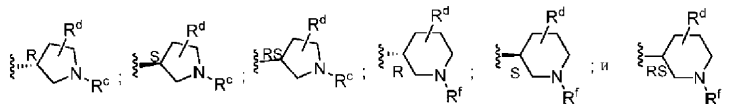
$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -пиперидинила;  $\text{CH}_2$ -морфолинила;  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -морфолинила;  $\text{CH}_2$ -(4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ила;  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ ;  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкила и линкер-PEG-биотина; и

причем  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и CN;

$\text{R}^8$  выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и CN. В других аспектах кольцо В выбирают из группы, состоящей из



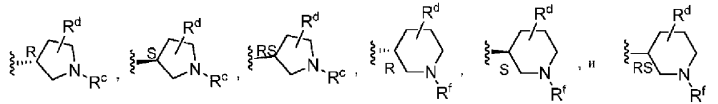
причем  $\text{R}^h$  выбирают из группы, состоящей из H, CN,  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$ фенила. В предпочтительных аспектах кольцо В выбирают из группы, состоящей из



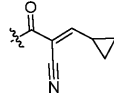
и  $\text{R}^e$  и  $\text{R}^f$  представляют собой  $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ; и  $\text{R}^d$  представляет собой H.

В некоторых аспектах, фрагмент  $\text{R}^2$  может быть определен как "Кольцо В". В некоторых аспектах,

особенно тех, в которых соединение имеет формулу (III'), кольцо В выбирают из группы, состоящей из

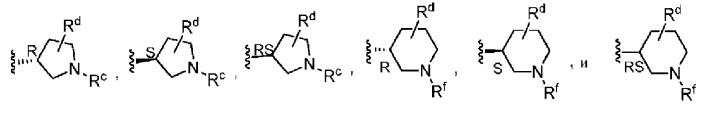


причем R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>,



(C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и

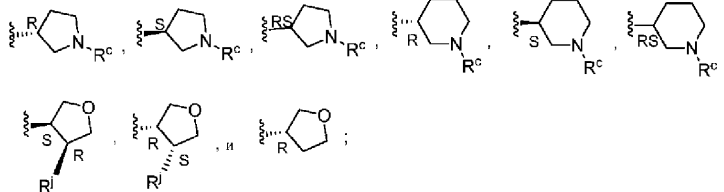
а R<sup>d</sup> выбирают из группы, состоящей из H, OH и OCH<sub>3</sub>. В предпочтительных аспектах кольцо В вы-



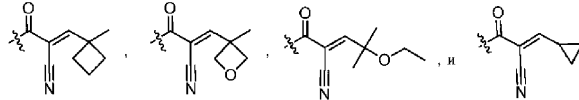
бирают из группы, состоящей из

и R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой (C=O)CH=CH<sub>2</sub>; и R<sup>d</sup> представляет собой H.

В некоторых аспектах, фрагмент R<sup>2</sup> может быть определен как "Кольцо В". В некоторых аспектах, особенно тех, в которых соединение имеет формулу (IV'), кольцо В выбирают из группы, состоящей из

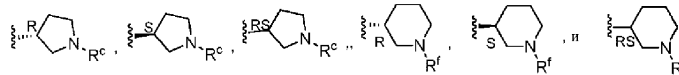


причем R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>,



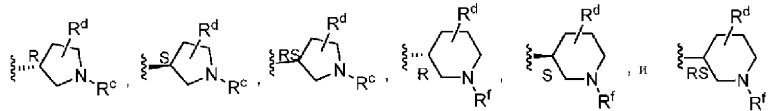
(C=O)C<sub>1-6</sub>галогеналкила,

а R<sup>j</sup> выбирают из группы, состоящей из H, NH<sub>2</sub> и NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>. В предпочтительных аспектах кольцо В выбирают из группы, состоящей из

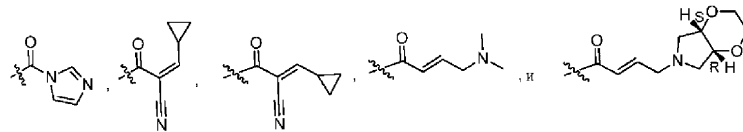


а R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой (C=O)CH=CH<sub>2</sub>.

В некоторых аспектах, фрагмент R<sup>2</sup> может быть определен как "Кольцо В". В некоторых аспектах, особенно тех, в которых соединение имеет формулу (V), кольцо В выбирают из группы, состоящей из



причем R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)C<sub>1-3</sub>алкила,



(C=O)CH=CH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>,

а R<sup>d</sup> представляет собой H или OH.

В соответствии с настоящим описанием в некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил R<sup>2</sup> не замещен. В предпочтительных аспектах гетероциклоалкил R<sup>2</sup> замещен 1, 2 или 3 заместителями. В предпочтительных аспектах гетероциклоалкил R<sup>2</sup> замещен 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил R<sup>2</sup> замещен, заместители могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из -NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); -C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); оксо; галогена; -CN; -OH; -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>1-6</sub>алк-OH; -OC<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил; -C<sub>1-6</sub>алк-арила; -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил; -SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>алкенила; C(O)H; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-C<sub>3-6</sub>циклоалкила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>галогеналкила; -C(O)-C<sub>2-6</sub>алкинила; -C(O)-C<sub>6-10</sub>арила; -C(O)-гетероарила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-CN; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-OH; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкла; -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C(O)-C<sub>1-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкила, причем -алк- необязательно замещен -OH, -OC<sub>1-6</sub>алкилом или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и -C(O)-C<sub>0-6</sub>алк-гетероциклоалкила, в котором -алк- необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен C<sub>1-6</sub>алкилом; и при этом R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> такие, как определено в настоящем документе. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил R<sup>2</sup> замещен, заместители предпочтительно независимо выбирают из группы, состоящей из -NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); -C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); оксо; галогена; -CN; -OH;

$-\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ ;  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$ ;  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ ;  $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкила}$ ;  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-арила}$ ;  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ;  $-\text{SO}_2\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$ ;  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{6-10}\text{арила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{гетероарила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алк-CN}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алк-SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алк-NR}^6\text{R}^7$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алк-O}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ , причем  $-\text{алк-}$  необязательно замещен  $-\text{ОН}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$  или  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ; и  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{алк-гетероциклоалкила}$ , в котором  $-\text{алк-}$  необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен  $\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$ ; и при этом  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  такие, как определено в настоящем документе.

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен оксо-фрагментом, например, одним оксо-фрагментом. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен оксо-фрагментом, гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен галогеном, например, фтором, или хлором. В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя галогенами, предпочтительно одним галогеном. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен галогеном, гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{CN}$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{CN}$ , предпочтительно одним  $-\text{CN}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{CN}$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{ОН}$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{ОН}$ , предпочтительно одним  $-\text{ОН}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{ОН}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , в котором каждое из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ;  $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ ,  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ; или  $-\text{CN}$ . В предпочтительных аспектах каждое из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляет собой  $\text{H}$  или  $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$ , например  $-\text{C}_{1-5}\text{алкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{алкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-3}\text{алкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-2}\text{алкилом}$  или  $-\text{C}_1\text{алкилом}$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{C}_{1-6}\text{алкилами}$ , предпочтительно одним  $-\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ , например,  $-\text{C}_{1-5}\text{алк-ОН}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{алк-ОН}$ ,  $-\text{C}_{1-3}\text{алк-ОН}$ ,  $-\text{C}_{1-2}\text{алк-ОН}$ , или  $-\text{C}_1\text{алк-ОН}$ , причем фрагмент  $-\text{ОН}$  может быть присоединен к любому атому углерода в группе  $-\text{C}_{1-6}\text{алк}$ , предпочтительно к  $\omega$ -атому углерода. В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ , предпочтительно одним  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-ОН}$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$ , например  $-\text{O}-\text{C}_{1-5}\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1-2}\text{алкилом}$  или  $-\text{O}-\text{C}_1\text{алкилом}$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилами}$ , предпочтительно одним  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкилом}$ , например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкилами}$ , предпочтительно одним  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкилом}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкилом}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилом}$ , например  $-\text{C}_{1-5}\text{галогеналкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{галогеналкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-3}\text{галогеналкилом}$ ,  $-\text{C}_{1-2}\text{галогеналкилом}$  или  $\text{C}_1\text{галогеналкилом}$ , включая  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  и т.п. В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилами}$ , предпочтительно одним  $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилом}$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилом}$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $-\text{C}_{1-6}\text{алк-арилем}$ , например, бензилом (т.е.



кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах, гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ , например,  $-C(O)-C_{1-5}alk-OH$ ,  $-C(O)-C_{1-4}alk-OH$ ,  $-C(O)-C_{1-3}alk-OH$ ,  $-C(O)-C_{1-2}alk-OH$  или  $-C(O)-C_{1}alk-OH$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ , предпочтительно одним  $-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ .  $-OH$ -фрагмент может быть присоединен к любому атому углерода в группе  $-C_{1-6}alk$ , предпочтительно к  $\omega$ -атому углерода. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C(O)-C_{1-5}alk-SO_2-C_{1-5}alkyl$ ,  $C(O)-C_{1-4}alkyl-SO_2-C_{1-4}alkyl$ ,  $-C(O)-C_{1-3}alk-SO_2-C_{1-3}alkyl$ ,  $C(O)-C_{1-2}alk-SO_2-C_{1-2}alkyl$  или  $-C(O)-C_{1}alk-SO_2-C_{1}alkyl$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alkyl$ , предпочтительно одним  $-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alkyl$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alkyl$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-O-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C(O)-O-C_{1-5}alkyl$ ,  $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$ ,  $C(O)-O-C_{1-3}alkyl$ ,  $-C(O)-O-C_{1-2}alkyl$  или  $-C(O)-O-C_{1}alkyl$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $-C(O)-O-C_{1-6}alkyl$ , предпочтительно одним  $-C(O)-O-C_{1-6}alkyl$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-O-C_{1-6}alkyl$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ , например,  $-C(O)-C_{1-5}alk-NR^6R^7$ ,  $-C(O)-C_{1-4}alk-NR^6R^7$ ,  $-C(O)-C_{1-3}alk-NR^6R^7$ ,  $-C(O)-C_{1-2}alk-NR^6R^7$  или  $-C(O)-C_{1}alk-NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H;  $-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C_{1-5}alkyl$ ,  $-C_{1-4}alkyl$ ,  $-C_{1-3}alkyl$ ,  $-C_{1-2}alkyl$  или  $C_{1}alkyl$ ;  $-C_{3-6}cycloalkyl$ , например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;  $-C(O)H$  или  $-CN$ . В предпочтительных аспектах каждое из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}alkyl$  или  $-C_{3-6}cycloalkyl$ , причем H и  $-C_{1-6}alkyl$  являются предпочтительными, и при этом H и  $-C_{1-2}alkyl$  являются более предпочтительными. В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ , предпочтительно одним  $-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C(O)-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}alkyl$ ,  $-C(O)-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}alkyl$ ,  $-C(O)-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}alkyl$ ,  $-C(O)-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}alkyl$  или  $-C(O)-C_{1}alk-O-C_{1}alkyl$ . В предпочтительных аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$ ,  $-C_{1-6}alk-$  необязательно замещен  $-OH$ ;  $-OC_{1-6}alkyl$ , например  $-OC_{1-5}alkyl$ ,  $-OC_{1-4}alkyl$ ,  $-OC_{1-3}alkyl$ ,  $-OC_{1-2}alkyl$  или  $-OC_{1}alkyl$  или  $-NR^6R^7$  (причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H);  $-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C_{1-5}alkyl$ ,  $-C_{1-4}alkyl$ ,  $-C_{1-3}alkyl$ ,  $-C_{1-2}alkyl$  или  $C_{1}alkyl$ ;  $-C_{3-6}cycloalkyl$ ;  $C(O)H$ ; или  $-CN$ . В предпочтительных аспектах каждое из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $-C_{1-6}alkyl$  или  $-C_{3-6}cycloalkyl$ , причем H и  $-C_{1-6}alkyl$  являются предпочтительными, и при этом H и  $-C_{1-2}alkyl$  являются более предпочтительными. В некоторых аспектах  $-C_{1-6}alk-$  в  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$  фрагменте замещен  $-OH$ . В некоторых аспектах  $-C_{1-6}alk-$  замещен  $-C_{1-6}alkyl$ , например  $-OC_{1-5}alkyl$ ,  $-OC_{1-4}alkyl$ ,  $-OC_{1-3}alkyl$ ,  $-OC_{1-2}alkyl$  или  $OC_{1}alkyl$ . В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$ , предпочтительно одним  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alkyl$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах, гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{0-6}alk-гетероциклоалкилом$ , например  $-C(O)-C_{0-5}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C(O)-C_{0-4}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C(O)-C_{0-3}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C(O)-C_{0-2}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C(O)-C_{0-1}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C(O)-C_{1}alk-гетероциклоалкилом$  или  $C(O)-C_{0}alk-гетероциклоалкилом$ . Предпочтительные гетероциклоалкильные группы-заместители включают тетрагидрофуранил, пиперидинил, пирролидинил и т.п. В определенных аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}alk-гетероциклоалкилом$ ,  $-C_{1-6}alk-$  необязательно замещен оксо. В некоторых аспектах, где циклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{0-6}alk-гетероциклоалкилом$ , гетероциклоалкильный фрагмент-заместитель может быть не замещен или замещен  $-C_{1-6}alkyl$ , например  $-C_{1-5}alkyl$ ,  $-C_{1-4}alkyl$ ,  $-C_{1-3}alkyl$ ,  $-C_{1-2}alkyl$  или  $-C_{1}alkyl$ . В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{0-6}alk-гетероциклоалкилом$ , гетероциклоалкильное кольцо  $R^2$  необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В некоторых аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , причем  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$

описаны в настоящем документе, и  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $-C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В таких аспектах  $R^3$  представляет собой H;  $-CN$ ; галогена;  $-C_{1-6}$ галогеналкил или  $-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H. В других аспектах  $R^3$  представляет собой  $-CN$ . В других аспектах  $R^3$  представляет собой галоген, например F или Cl. В некоторых других аспектах  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-6}$ галогеналкил, например  $-C_{1-5}$ галогеналкил,  $-C_{1-4}$ галогеналкил,  $-C_{1-3}$ галогеналкил,  $-C_{1-2}$ галогеналкил или  $-C_1$ галогеналкил, включая  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$  и т.п. В некоторых дальнейших аспектах  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В предпочтительных аспектах раскрытия изобретения гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ . В таких вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H;  $-CN$ ; галоген;  $-C_{1-6}$ галогеналкил или  $-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H. В других аспектах  $R^3$  представляет собой  $-CN$ . В других аспектах  $R^3$  представляет собой галоген, например F или Cl. В некоторых других аспектах  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-6}$ галогеналкил, например  $-C_{1-5}$ галогеналкил,  $-C_{1-4}$ галогеналкил,  $-C_{1-3}$ галогеналкил,  $-C_{1-2}$ галогеналкил или  $-C_1$ галогеналкил, включая  $CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$  и т.п. В некоторых дальнейших аспектах  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $-C_1$ алкил. В тех аспектах, в которых гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , гетероциклоалкильное кольцо необязательно может быть замещен одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

В предпочтительных аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила; или  $-NR^6R^7$ .

В более предпочтительных аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ . В других предпочтительных аспектах гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом или  $-NR^6R^7$ ; причем каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил.

В других аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен галогеном;  $CN$ ;  $OH$ ;  $C_{1-6}$ алкилом;  $C_{1-6}$ галогеналкилом;  $C_{1-6}$ алк- $OH$ ;  $OC_{1-6}$ алкилом;  $C_{3-6}$ циклоалкилом;  $NH_2$  или  $-C_{1-2}$ алк-арил. В некоторых других аспектах,  $R^2$  замещен  $(C=O)H$ ;  $(C=O)C_{1-6}$ алкилом;  $(C=O)C_{3-6}$ циклоалкилом;  $(C=O)C_{1-6}$ галогеналкилом;  $(C=O)$ -алкинилом;  $(C=O)$ -фенилом;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $CN$ ;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $OH$ ;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $NR^6R^7$ ; или  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкилом, причем  $-C_{1-6}$ алк- необязательно замещен  $OH$ ,  $OC_{1-6}$ алкилом или  $NR^6R^7$ . В некоторых аспектах  $R^2$  замещен  $(C=O)C_{0-1}$ алк-гетероциклоалкилом, причем гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}$ алкилом. В других аспектах,  $R^2$  замещен  $SO_2$ алкилом,  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $SO_2C_{1-6}$ алкилом или  $SO_2-C_{2-6}$ алкенилом.

В таких вариантах осуществления используют  $R^4$  и  $R^5$ , то есть, в таких аспектах, где гетероциклоалкил  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$  или  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , и при этом каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой H; галоген;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-OC_{1-6}$ алкил;  $-C_{0-6}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом;  $-C_{1-6}$ алк- $OH$ ;  $-C_{0-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ алк- $NH-C_{0-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом или  $-C_{1-6}$ алкилом;  $C_{1-6}$ алк- $NHSO_2-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ алк- $SO_2-C_{1-6}$ алкил;  $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкил или линкер-PEG-биотина.

В составе настоящего раскрытия изобретения двойная связь, находящаяся или в  $C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$  или  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$  может иметь Z- или E-конфигурацию.

В некоторых аспектах ни  $R^4$ , ни  $R^5$  не представляют собой H.

В наиболее предпочтительных аспектах каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H.

В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой галоген, например F или Cl.

В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $-C_1$ алкил.

В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-OC_{1-6}$ алкил, например  $-OC_{1-5}$ алкил,  $-OC_{1-4}$ алкил,  $-OC_{1-3}$ алкил,  $-OC_{1-2}$ алкил или  $-OC_1$ алкил.

В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил, например  $-C_{0-5}$ алк- $C_{3-5}$ циклоалкил,  $-C_{0-4}$ алк- $C_{3-4}$ циклоалкил,  $-C_{0-3}$ алк- $C_3$ циклоалкил,  $-C_{0-2}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{0-1}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_0$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил или  $-C_1$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых аспектах циклоалкильный фрагмент может быть замещен или не замещен  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Замещение может представлять собой спиро-замещение или замещение, не относящееся к спиро-замещению.

В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкил, например  $-C_{1-6}$ алк-гетероциклоалкил,  $-C_{0-4}$ алк-гетероциклоалкил,  $-C_{0-3}$ алк-гетероциклоалкил,  $-C_{0-2}$ алк-гетероциклоалкил,  $-C_{0-1}$ алк-гетероциклоалкил,

-C<sub>1</sub>алк-гетероциклоалкил или -C<sub>0</sub>алк-гетероциклоалкил. В таких аспектах заместитель-гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой кислородсодержащий гетероциклоалкил, например тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или оксетанил. В других аспектах гетероциклоалкил представляет собой азотсодержащий гетероциклоалкил, например пирролидинил, азиридилин или пиперидинил. В некоторых аспектах заместитель-гетероциклоалкил может быть замещен -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например -C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или -C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. В некоторых аспектах заместитель-гетероциклоалкил может быть замещен -C<sub>1-6</sub>алкилом, например -C<sub>1-5</sub>алкилом, -C<sub>1-4</sub>алкилом, -C<sub>1-3</sub>алкилом, -C<sub>1-2</sub>алкилом или -C<sub>1</sub>алкилом.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алк-ОН, например, -C<sub>1-5</sub>алк-ОН, -C<sub>1-4</sub>алк-ОН, -C<sub>1-3</sub>алк-ОН, -C<sub>1-2</sub>алк-ОН или -C<sub>1</sub>алк-ОН. -ОН-фрагмент может быть присоединен к любому атому углерода в группе -C<sub>1-6</sub>алк, предпочтительно к ω-атому углерода.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>0-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, например, -C<sub>0-5</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0-4</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0-3</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0-2</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0-1</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>1</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или -C<sub>0</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, где каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H; -C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил; -C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; -C(O)H; или -CN. В предпочтительных аспектах каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H; -C<sub>1-6</sub>алкил или -C<sub>3-6</sub>циклоалкил, более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub>алкил.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алк-О-C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алк-О-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алк-О-C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алк-О-C<sub>1-2</sub>алкил или -C<sub>1</sub>алк-О-C<sub>1</sub>алкил.

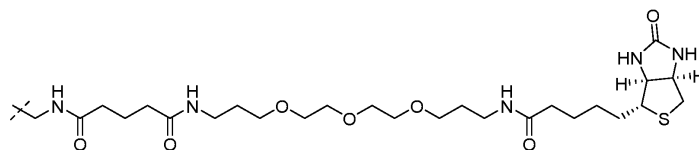
В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>1</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1</sub>алкил, -C<sub>1-5</sub>алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-О-C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алк-NH-C<sub>1-5</sub>алк-О-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алк-NH-C<sub>1-4</sub>алк-О-C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алк-NH-C<sub>1-3</sub>алк-О-C<sub>1-2</sub>алкил, -C<sub>1</sub>алк-NH-C<sub>1-2</sub>алк-О-C<sub>1</sub>алкил или -C<sub>1-6</sub>алк-NH-C<sub>0</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>алкил или -C<sub>1</sub>алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>алкил.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>алкил или -C<sub>1</sub>алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>алкил.

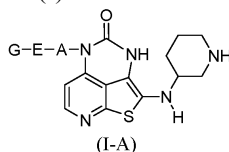
В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкил, например -NHC(O)-C<sub>1-5</sub>алкил, -NHC(O)-C<sub>1-4</sub>алкил, -NHC(O)-C<sub>1-3</sub>алкил, -NHC(O)-C<sub>1-2</sub>алкил или -NHC(O)-C<sub>1</sub>алкил.

В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой линкер-PEG-биотин, предпочтительно



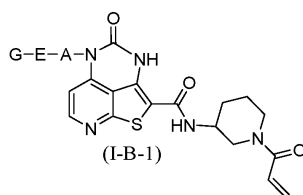
В предпочтительных аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H, и другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил (например, метил, трет-бутил); циклоалкил (например, циклопропил); -C<sub>1-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (например, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил (например, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -C<sub>0-6</sub>алк-гетероциклоалкил, замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом (например, -C(CH<sub>3</sub>)-оксетанил).

Предпочтительным подвидом формулы (I) является:

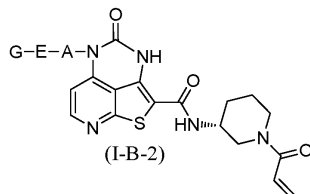


причем пиперидинильное кольцо замещен в члене кольца, представляющем собой атом азота, любым из 1 или 2 заместителей R<sup>2</sup>, определенных в данном документе.

Дополнительные варианты осуществления включают соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-B-1) и формулы (I-B-2):



и



В рамках раскрытия изобретения А может представлять собой связь. Также в рамках раскрытия изобретения А может представлять собой пиридил; фенил; нафталинил; пиримидинил; пиразинил; пиридазинил; бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный галогеном, предпочтительно F; бензотиофенил или пиразолил. Также в рамках раскрытия изобретения А может представлять собой пиридил; фенил; нафталинил; пиримидинил; пиразинил; пиридазинил; бензотиофенил или пиразолил. Также в соответствии с настоящим изобретением любой из фрагментов А (за исключением связи) может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-C_{1-6}$ алкила, например,  $-C_{1-5}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-3}$ алкила,  $-C_{1-2}$ алкила или  $-C_1$ алкила; галогена, например F или Cl;  $-SF_5$ ;  $-OC_{1-6}$ алкила, например,  $-OC_{1-5}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-3}$ алкила,  $-OC_{1-2}$ алкила или  $-OC_1$ алкила;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, например,  $C(O)-C_{1-5}$ алкила,  $C(O)-C_{1-4}$ алкила,  $C(O)-C_{1-3}$ алкила,  $C(O)-C_{1-2}$ алкила или  $C(O)-C_1$ алкила; и  $-C_{1-6}$ галогеналкила, например,  $-C_{1-5}$ галогеналкила,  $-C_{1-4}$ галогеналкила,  $-C_{1-3}$ галогеналкила,  $-C_{1-2}$ галогеналкила или  $-C_1$ галогеналкила, включая  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$  и т.п.

В некоторых аспектах А представляет собой пиридил. Пиридил может быть присоединен к любому соединению формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце, но предпочтительно он присоединен по атому углерода в положении 2 или 3. Предпочтительно пиридил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Заместитель пиридила может быть присоединен по любому атому углерода в кольце пиридильного кольца. В таких вариантах осуществления, где пиридил присоединен к соединению формулы (I) по атому углерода в положении 3, причем заместитель предпочтительно присоединен к пиридилу в положении 2 или 4. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-SF_5$ . Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $-OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $-C(O)-C_1$ алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $-C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п. Предпочтительные заместители, в которых А представляет собой пиридил, включают  $-C_{1-6}$ алкил, причем самым предпочтительным является  $-C_1$ алкил и более предпочтительным является один  $-C_1$ алкильный заместитель. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

В некоторых аспектах А представляет собой фенил. Предпочтительно фенил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-SF_5$ . Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $-OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $-C(O)-C_1$ алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $-C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п. Заместитель фенила может быть присоединен к любому атому углерода в фенильном кольце, предпочтительно в орто-положении относительно точки присоединения фенильного фрагмента к соединению формулы (I). Предпочтительные заместители, где А представляет собой фенил, включают  $-C_{1-6}$ алкил, причем наиболее предпочтительным является  $-C_1$ алкил.





быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $-C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п. Предпочтительные заместители, в которых А представляет собой пиридазинил, включают  $-C_{1-6}$ алкил, причем  $-C_1$ алкил является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

В некоторых аспектах А представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть не замещен или может быть замещен одним или двумя галогенами, предпочтительно F. Предпочтительно бензо[d][1,3]диоксолил замещен одним или двумя другими заместителями. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-SF_5$ . Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $-OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $-C(O)-C_1$ алкилом.

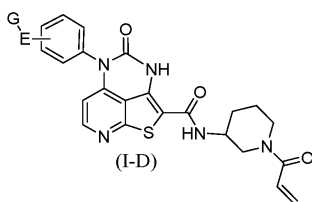
Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $-C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п.

В некоторых аспектах А представляет собой бензотиофенил. Бензотиофенил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце. Предпочтительно бензотиофенил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-SF_5$ . Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $-OC_{1-3}$ алкилом,  $-OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $-C(O)-C_1$ алкилом. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п.

В некоторых аспектах А представляет собой пиразолил. Пиразолил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) или ее подвиду по любому атому углерода в кольце. Предпочтительно пиразолил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-SF_5$ . Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $-OC_{1-3}$ алкилом,  $-OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $-C(O)-C_1$ алкилом. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом, включая  $-CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т.п.

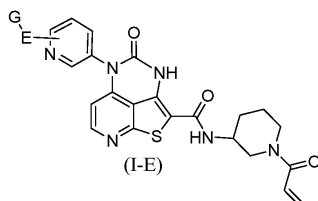
В предпочтительных аспектах А представляет собой незамещенный или замещенный фенильный, пиридинильный, пиримидильный или пиразинильный фрагмент, причем пиридинильный является особенно предпочтительным. В тех аспектах, в которых фенильный, пиридинильный, пиримидильный или пиразинильный фрагмент замещен, предпочтительные заместители включают  $-C_{1-6}$ алкил (например, метил) и галоген (например, F или Cl), причем метил является предпочтительным.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-D)



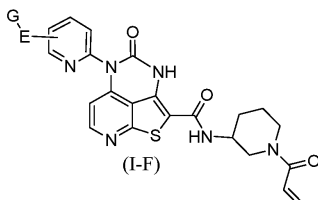
в которых фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-E):



в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-F):



в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

В соответствии с настоящим изобретением E представляет собой -O-; связь; -C(O)-NH-; -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-O-. Фрагмент E может быть присоединен по любому доступному атому углерода в фрагменте A. Фрагмент E может быть присоединен по любому доступному атому углерода в фрагменте G.

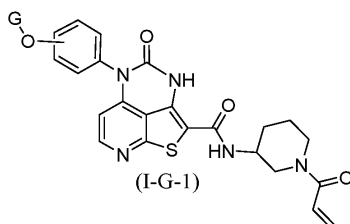
В предпочтительных аспектах E представляет собой -O-. В других предпочтительных аспектах E представляет собой связь.

В некоторых аспектах настоящего изобретения E представляет собой -C(O)-NH, причем фрагмент A-E-G представляет собой A-C(O)-NH-G.

В других аспектах настоящего раскрытия изобретения E представляет собой -CH<sub>2</sub>.

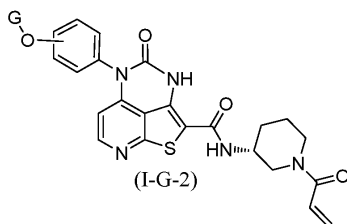
В некоторых других аспектах настоящего изобретения E представляет собой -CH<sub>2</sub>-O, причем фрагмент A-E-G представляет собой A-CH<sub>2</sub>-O-G.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-G-1):



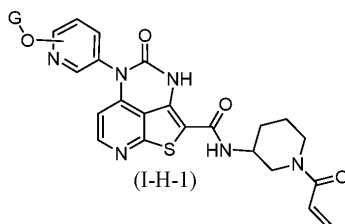
в которых фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-G-2):



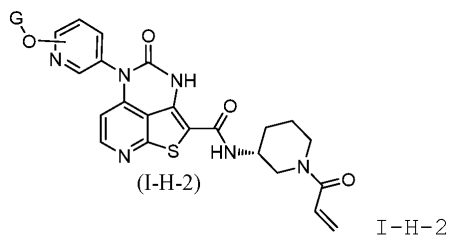
в которых фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-H-1):



в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

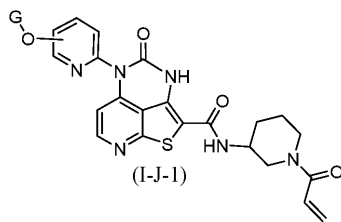
Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-H-2):



I-H-2

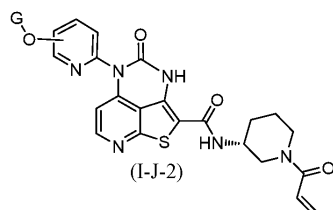
в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-J-1):



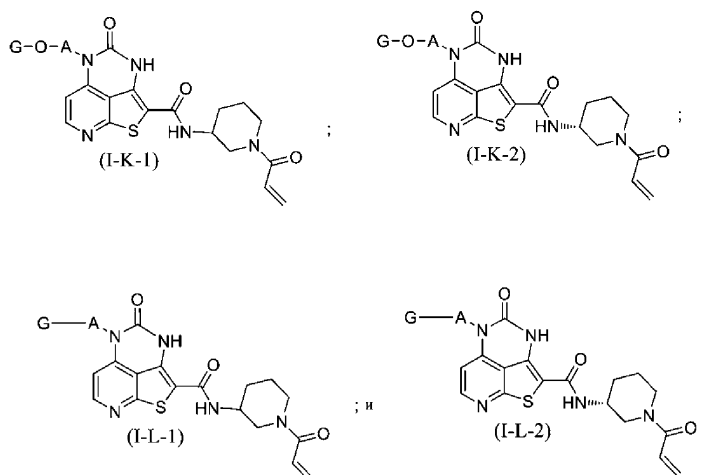
в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Дополнительные варианты осуществления представляют собой соединения формулы (I), имеющие подроды формулы (I-J-2):



в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

Другими предпочтительными подвидами формулы (I) являются:



В соответствии с настоящим изобретением G представляет собой H;  $-C_{3-6}$ циклоалкил; -фенил; -тиофенил;  $-C_{1-6}$ алкил; пиримидинил; -пиридил; -пиридазинил; -бензофуранил;  $-C_{1-6}$ галогеналкил; -гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; -фенил- $CH_2$ -O-фенил;  $-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкил;  $-NR^6R^7$ ;  $-SO_2C_{1-6}$ алкил или -ОН; причем фенил; пиридил; пиридазинил; пиримидинил; бензофуранил или тиофенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена;  $-C_{1-6}$ алкила;  $-C_{1-6}$ галогеналкила;  $-OC_{1-6}$ галогеналкила;  $-C_{3-6}$ циклоалкила;  $-OC_{1-6}$ алкила; -CN; -ОН;  $-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкила;  $-C(O)-NR^6R^7$  и  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила.

В некоторых аспектах G представляет собой H.

В других аспектах G представляет собой  $-C_{3-6}$ циклоалкил, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых аспектах G представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил.

В некоторых аспектах G представляет собой  $-C_{1-6}$ галогеналкил, например  $-C_{1-5}$ галогеналкил,  $-C_{1-4}$ галогеналкил,  $-C_{1-3}$ галогеналкил,  $-C_{1-2}$ галогеналкил или  $-C_1$ галогеналкил, включая  $CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$  и т.п.

В других аспектах G представляет собой -гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода, например, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или оксетанил.

В предпочтительных аспектах G представляет собой -фенил- $CH_2$ -O-фенил. В таких аспектах -фенил- $CH_2$ -O-фенил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ галогеналкил;  $-OC_{1-6}$ галогеналкилом;  $-C_{3-6}$ циклоалкилом;  $-OC_{1-6}$ алкил; -CN; -ОН;  $-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкил;  $-C(O)-NR^6R^7$  (причем  $R^6$  и  $R^7$  такие, как описано выше в настоящем документе); и  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены галогеном, например F или Cl. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алкилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-C_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-OC_{1-6}$ галогеналкилом, например  $-OC_{1-5}$ галогеналкилом,  $-OC_{1-4}$ галогеналкилом,  $-OC_{1-3}$ галогеналкилом,  $-OC_{1-2}$ галогеналкилом или  $-OC_1$ галогеналкилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-C_{3-6}$ циклоалкилом, например циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-OC_{1-6}$ алкилом, например  $-OC_{1-5}$ алкилом,  $-OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $-OC_{1-2}$ алкилом или  $-OC_1$ алкилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены -ОН. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены -ОН. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкилом, например  $-C_{1-5}$ алк-O- $C_{1-5}$ алкилом,  $-C_{1-4}$ алк-O- $C_{1-4}$ алкилом,  $-C_{1-3}$ алк-O- $C_{1-3}$ алкилом,  $-C_{1-2}$ алк-O- $C_{1-2}$ алкилом или  $-C_1$ алк-O- $C_1$ алкилом. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $-C(O)-NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  предпочтительно независимо представляет собой H;  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил или  $-C_{3-6}$ циклоалкил, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил, например  $-C_{1-5}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{1-2}$ алкил или  $-C_1$ алкил. Одно или оба фенильных кольца -фенил- $CH_2$ -O-фенильного фрагмента могут быть замещены  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например  $-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,





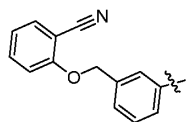
C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом.

В некоторых аспектах G представляет собой тиофенил. В таких аспектах тиофенил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; -C<sub>1-6</sub>алкил; -C<sub>1-6</sub>галогеналкил; -OC<sub>1-6</sub>галогеналкилом; -C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; -OC<sub>1-6</sub>алкил; -CN; -ОН; -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкил; -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (причем R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> такие, как описано выше в настоящем документе); и -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила. Теофенил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Теофенил может быть замещен -C<sub>1-6</sub>алкилом, например -C<sub>1-5</sub>алкилом, -C<sub>1-4</sub>алкилом, -C<sub>1-3</sub>алкилом, -C<sub>1-2</sub>алкилом или -C<sub>1</sub>алкилом. Теофенил может быть замещен -C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например -C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, -C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, -C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, -C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом. Теофенил может быть замещен -OC<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например -OC<sub>1-5</sub>галогеналкилом, -OC<sub>1-4</sub>галогеналкилом, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкилом, -OC<sub>1-2</sub>галогеналкилом или -OC<sub>1</sub>галогеналкилом. Теофенил может быть замещен -C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, например циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилем. Теофенил может быть замещен -OC<sub>1-6</sub>алкилом, например -OC<sub>1-5</sub>алкилом, -OC<sub>1-4</sub>алкилом, -OC<sub>1-3</sub>алкилом, -OC<sub>1-2</sub>алкилом или -OC<sub>1</sub>алкилом. Теофенил может быть замещен -CN. Теофенил может быть замещен -ОН. Теофенил может быть замещен -C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкилом, например -C<sub>1-5</sub>алк-О-C<sub>1-5</sub>алкилом, -C<sub>1-4</sub>алк-О-C<sub>1-4</sub>алкилом, -C<sub>1-3</sub>алк-О-C<sub>1-3</sub>алкилом, -C<sub>1-2</sub>алк-О-C<sub>1-2</sub>алкилом или -C<sub>1</sub>алк-О-C<sub>1</sub>алкилом. Теофенил может быть замещен -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, причем каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляет собой H; -C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил или -C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub>алкил, например -C<sub>1-5</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-2</sub>алкил или -C<sub>1</sub>алкил. Теофенил может быть замещен -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например -C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, -C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или -C(O)-C<sub>1</sub>алкилом.

В предпочтительных аспектах G не замещен или замещен фенилом, пиридилом, пиридинилом или пирозинилом. В тех аспектах, в которых G замещен фенилом, пиридилом, пиридинилом или пирозинилом, предпочтительные заместители включают C<sub>1-6</sub>алкил (например, метил). В других предпочтительных аспектах G представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил (например, -изопропил).

В предпочтительных аспектах G не замещен или замещен фенилом, пиридилом, пиридинилом или пирозинилом, и E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или O. В таких аспектах где G замещен фенилом, пиридилом, пиридинилом или пирозинилом, и E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или O, предпочтительные заместители включают C<sub>1-6</sub>алкил (например, метил). В других предпочтительных аспектах G представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил (например, -изопропил), и E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или O.

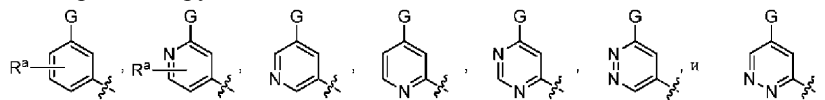
В предпочтительных вариантах осуществления, особенно в тех случаях, когда соединения имеют формулу II', G выбирают из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила; оксетанила; тетрагидрофуранила; тетрагидропиранила; бензофуран-7-илокси; пиридила; пиридила, замещенного CH<sub>3</sub>; фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОН, ОС<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)NH<sub>2</sub> и



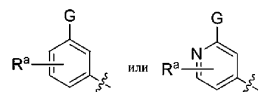
C<sub>3-6</sub>циклоалкила; и

В более предпочтительных аспектах G представляет собой фенил или фенил, замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом.

В предпочтительных вариантах осуществления, особенно в тех случаях, когда соединения имеют формулу III', G-A выбирают из группы, состоящей из



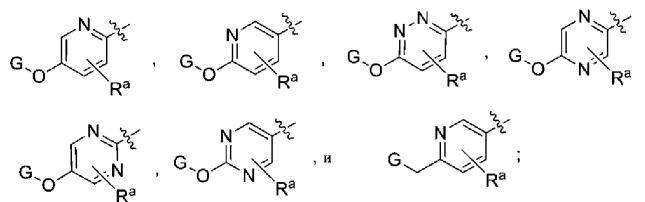
причем G представляет собой фенил; или фенила, замещенного одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, пиридила, оксетан-3-ила и тетрагидро-2Н-пиран-4-ила; и R<sup>a</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>.



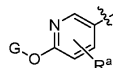
В более предпочтительных аспектах G-A представляет собой фенил или фенил, замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом.

В предпочтительных вариантах осуществления, особенно в тех случаях, когда соединения имеют формулу IV', G-E-A выбирают из группы, состоящей:



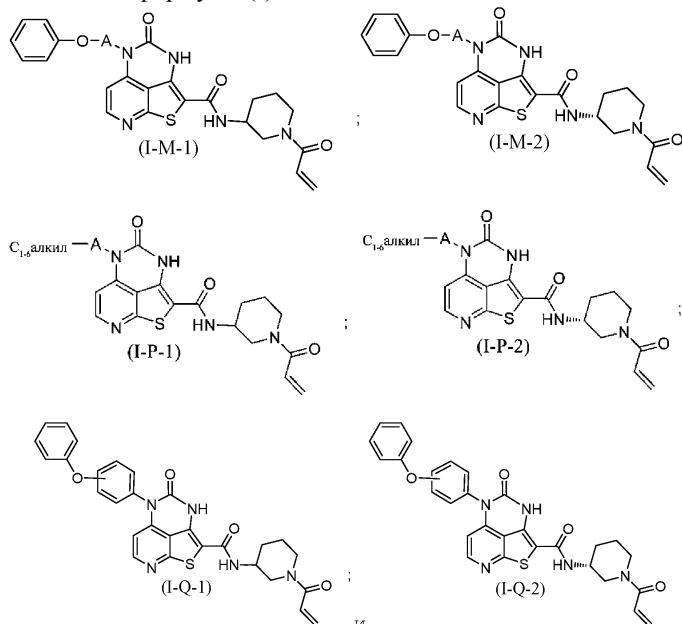


причем G выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиридазин-3-ила, фенила и фенила, замещенного F; и R<sup>a</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>.

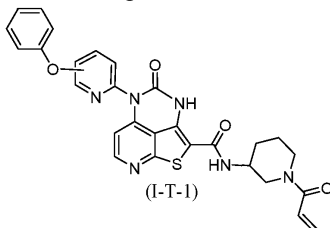
В более предпочтительных аспектах G-E-A представляет собой ; R<sup>a</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>; а G представляет собой фенил.

В предпочтительных вариантах осуществления, особенно в тех случаях, когда соединения имеют формулу V, G выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; фенила; фенила, замещенного одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила, (C=O)-C<sub>1-6</sub>алкила, SF<sub>5</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; бензо[d][1,3]диоксолила, необязательно замещенного Cl; 2-метилпиридин-3-ила; 2-изопропилпиридин-4-ила; бензотиофенила; нафталинила и 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ила.

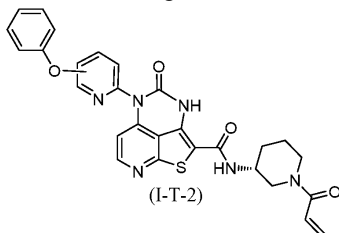
Предпочтительные подвиды формулы (I) включают:



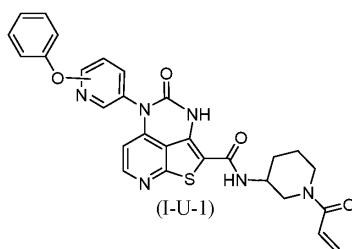
причем фенил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.



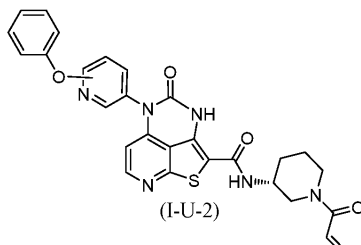
причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.



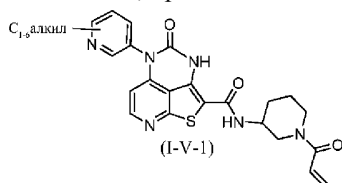
причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.



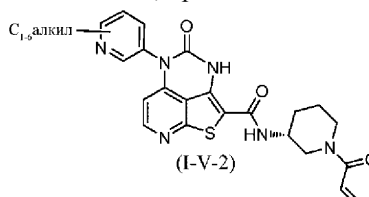
причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.



причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.

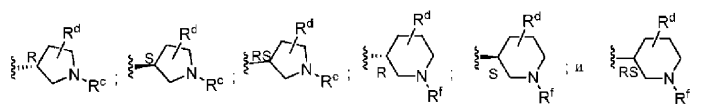


причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.



причем пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкилом.

В тех вариантах осуществления раскрытия, где соединения представляют собой соединения формулы (III'), предпочтительно R<sup>a</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>; n составляет 1; E представляет собой O; G представляет собой фенил или фенил, замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом;

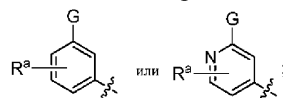


кольцо В представляет собой

а R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой (C=O)CH=CH<sub>2</sub>; и

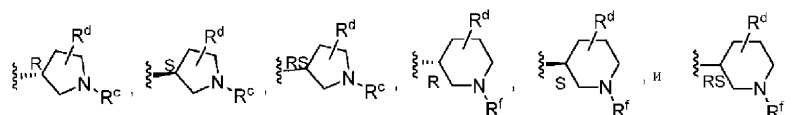
R<sup>d</sup> представляет собой H.

В тех вариантах осуществления раскрытия, где соединения представляют собой соединения форму-



лы (III'), предпочтительно G-A представляет собой

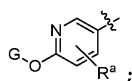
G представляет собой фенил или фенил, замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом; кольцо В представляет собой;



и R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой (C=O)CH=CH<sub>2</sub>; и

R<sup>d</sup> представляет собой H.

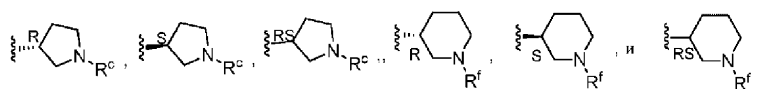
В тех вариантах осуществления раскрытия, где соединения представляют собой соединения форму-



лы (IV'), предпочтительно G-E-A представляет собой

R<sup>a</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>;

G представляет собой фенил;



кольцо В представляет собой  
а R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой (C=O)CH=CH<sub>2</sub>.

Еще одним дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующего:

N-((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4- (2, 6-дифторфенокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (2-этилфенокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-фтор-6-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-циано-3- (3-метилоксетан-3-ил) акрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4- (бензофуран-7-илокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (метиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (3- (2-Цианофенокси) метил) фенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S, E) -N- (1- (4-Гидроксипут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Хлоракрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

038031

(R, EZ) -N- (1- (2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-Гидроскибут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (4-Циано-1, 4-оксазепан-6-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (циклогексилокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Цианоиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (метиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4- (циклогексилокси) -2-

метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-13С-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропиолоилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

038031

триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-циклопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2,6-Дифторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (5-хлорбензо [d] [1,3] диоксол-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S,4S) -1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (Бут-2-иноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Фторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S,4R) -1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропилпиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-этил-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-4-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (2,6-дифторфенокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-этокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидрофуран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2,6-дифтор-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (Бензофуран-7-илокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (3-Метоксипропаноил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Метоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-



038031

метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-Гидроксипроаноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,3-диметил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-(Диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,6-диметил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -Тетрагидро-2Н-пиран-3-ил 5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2 карбоксилат;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2,4-диметилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа -3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидрофуран-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2-(метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1,6-Диметилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Изопропилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S, 4R)-4-Фтор-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил) -  
5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-  
феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-  
2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-  
карбоксамид;

N-(1-Цианоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-  
4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-  
ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-  
метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-  
феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-  
феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-  
5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-  
3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1, 6-Диметилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3- (метилсульфонил) пропаноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R-5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3- (метиламино) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-фтор-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидрофуран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1-Акрилоилазетидин-3-ил) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-13С-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1- ((R) -2-Амино-3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3- (метилсульфонил) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2-гидроксиацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2-метоксиацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-

3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Изопропилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-этил-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (S) -2-Амино-3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-феноксипиридазин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (S) -2-Гидрокси-3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Гидроксиацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (R) -1- ( (S) -1-метилпирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(4-Метил-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-(Диметиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(R)-1-(S)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,Z)-N-(1-(2-Циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3R,5R)-5-Фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-4-Гидрокси-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Циано-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Этилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1- ((S) -2,3-Диметоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1- ((R) -2-Гидрокси-3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (2- (трифторметил) акрилоил) пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ((R) -1- ((R) -1-метилпирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3- (метилсульфонил) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (о-толилокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Циклопропилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-4-метил-4- (пиперидин-1-ил) пент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Аминоацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8- триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-4- (циклопропиламино) -4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-

дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (6S) -6-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -4-Фторпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R) -1- (3-Метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (S) -3-Метокси-2-метилпропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Этоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R) -1- (3-Метокси-2-метилпропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5R) -5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропиолоилипиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метил-6-оксопиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (3-Аминопропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5S) -5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



N- (1,3-Диметилпиперидин-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (2-оксопиперидин-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R,5S) -5-фторпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R,5R) -5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Этилфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (хинуклидин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (3-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (6R) -6-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (5,5-Дифторпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2,6-дифтор-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

13С- (R, Z) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

13С- (R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -  
5- (4-циклогексилокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-  
тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5R) -5-Гидроксипиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-  
ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Цианоацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-  
феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
карбоксамид;

(R) -N- (1-Метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -  
4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2-  
(метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-  
3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-  
пропионилпиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -  
5- (4-циклопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-  
3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилазепан-4-ил) -4-оксо-  
4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (3-Метокси-2, 2-диметилпропаноил) пиперидин-3-ил) -5-  
(2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1-Цианоазепан-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-  
4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (R) -2, 3-Диметоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-  
метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (R) -пирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (4- (Гидроксиметил) тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (4-этокси -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-фторфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен- 2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (4-Амино-2-циано-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1 -тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (3- (1-Аминоциклопропил) -2-цианоакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5S) -5-Гидроксипиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (R) -тетрагидрофуран-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (3-Циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -4-Гидроски-1-метилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Циклопропилфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (5-оксопирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1, 2-Диметилпиперидин-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

(R) -N- (1-Метакрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1- (Циклопропанкарбонил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилазепан-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (S) -тетрагидрофуран-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (5-хлорбензо [d] [1, 3] диоксол-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (м-толиокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -4-Метоксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-4- (этиламино) -4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Циклопропилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (3-Фторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Фтор-4-феноксифенил) -N- (1- (3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (о-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (2- (2-оксомидазолидин-1-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N- ( (3S, 4S) -4-Фторпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (4- (2-Гидроксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R, E) -N- (1- (3-Этоксикарилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Фтор-6-метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (4- (2-Изопропилфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N- ( (3R, 5R) -5-Метоксипиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3-метилбут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (4- (3- (Метоксиметил) фенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Метил-4- (2- (трифторметокси) фенокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R, Z) -N- (1- (3-Циклопропил-2-фторакилоил) пиперидин-3-ил) -5-

(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-3-метоксиакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-4-(2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2,6-Дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N1-(E)-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-(3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанодецил)глутарамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)азетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4R)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-4-Гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-(3-Метоксипропаноил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-(Циклогексокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-Этилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(Азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2- (метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-фторфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-хлорфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5-фенил-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((3R, 5R) -5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-хлор-3-метилбутил-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (2-Фторбут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1-Метил-5-оксопирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Фтор-3-метилбутил-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (пентафтортио) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-2-ил) метил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((3R, 5S) -5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (3R, 5S) -5-Метоксипиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пирролидин-2-илметил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (п-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (5, 5-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (1-Изопропилазетидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4, 4-Диметилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2-морфолиноэтил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пирролидин-2-илметил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (2-Хлорбут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-фенокси-2- (трифторметил) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (м-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Хлор-3- (трифторметил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2, 3-Диметил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-3-ил) метил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Изопропоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Циклобутокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-2-ил) метил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (3, 5-Дифторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2- (Диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3- (трифторметил) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (п-толиокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (3-метилморфолино) этил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4-

(метиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (пиридин-3-илокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-хлорфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (4-Фторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (3-метилморфолино) этил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Циклопентилокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (1-метилпирролидин-2-ил) этил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-фторфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2,4-Дифторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2,4-диметилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-

2Н-пиран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (пиридин-2-илокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -N- (1-Бензил-2-оксоазепан-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-2-илметил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-феноксипиридазин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((3R, 5S) -5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, EZ) -N- (1- (3-Циклопропил-2- (трифторметилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (о-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2-морфолино-2-оксоэтил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2, 6-Диметил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (3-Гидроксипропаниол) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (5-Хлорбензо [d] [1, 3] диоксол-4-ил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Этилпиперидин-3-ил) -5- (4- (2-изопропилфенокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (5-хлорбензо [d] [1, 3] диоксол-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Циклопропокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (тетрагидрофуран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-фенокси-2- (трифторметил) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4- (2-Карбамоилфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-метил-4-феноксифенил) -2- (пиперазин-1-ил) -3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-4 (5Н) -он;

(R) -6-Метил-4-оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Цианопиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3, 5-Дихлорпентил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N-Метил-5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N-  
(пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Изопропокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Этокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (трет-бутил) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлорофенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N-Метил-5- (2-метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Метокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (4- (трифторметил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Метоксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- ([1,1'-Бифенил]-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3,4-Дихлорфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3- (трифторметил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-5-фенил-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-фенокси-2- (трифторметил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Метил-6-феноксипиридазин-3-ил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-метил-6-феноксипиридазин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (о-толил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (5-Хлорбензо [d] [1,3] диоксол-4-ил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (пиридин-4-илокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (трифторметил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3- (Диметиламино) фенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5-изопропил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-

дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3, 4-дихлорфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5-Изопропил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-хлор-3-(трифторметил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (3-Метокси-3-метилбутаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (3-Ацетамидоакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Хлоракрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (винилсульфонил) пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- тридейтерометилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (винилсульфонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (метилсульфонил) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (метиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Цианопиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -N- (1- (тридейтериометил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофеноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (метилсульфонамидо) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2- (Диметиламино) ацетил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Цианобут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1- ((S) -Азетидин-2-карбонил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3- (3-метилоксетан-3-ил) акрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z) -N- (1- (2-Фтор-4- (метиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (2- (пирролидин-1-ил) ацетил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -2- ( (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) амино) метил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-4 (5Н) -он;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2- (метиламино) ацетил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Аминоацетил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (2- (пиперидин-1-ил) ацетил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (2-морфолиноацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Хлорацетил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Хлорацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-

феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(3-Циклопропил-2-метилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,EZ)-N-(1-(2-Хлор-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-морфолинобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксibenзил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксibenзил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- (R) -5- (Бензо [b] тиофен-5-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксibenзил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -4-Оксо-5- (4-феноксibenзил) -N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Метил-4- (трифторметокси) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (трифторметокси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (4- (трифторметокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (трифторметокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (нафталин-2-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- ([1, 1'-Бифенил]-3-ил) -N- (1-акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-бензилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- ([1, 1'-Бифенил]-4-ил) -N- (1-акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1- (2-Диметиламиноацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-

феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(Нафтален-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(4S)-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(4S)-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(4R)-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(4R)-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-

(\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -N-метил-5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -N-метил-5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-изопропил-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-изопропил-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Изопропил-2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Изопропил-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*Z) -N- (1- (2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*Z) -N- (1- (2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*E) -N- (1- (2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*E) -N- (1- (2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) метил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

4-оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пирролидин-3-ил-метил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (1Н-Имидазол-1-карбонил) пиперидин-3-ил) -5- (2, 2-дифторобензо [d] [1, 3] диоксил-5-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-3- (трифторметил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-циклобутокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-циклобутоксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

4-Оксо-N- (2-оксопиперидин-3-ил) -5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Метокси-3- (трифторметил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлор-4-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Метил-3- (трифторметил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- ( (тетрагидрофуран-2-ил) метил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -4-Гидроксипирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

(R) -5- (3-Бензилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-  
дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-5- (3-феноксифенил) -N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-  
дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен- 2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5S) -5-Метоксипиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5S) -5-Метоксипиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(\*S) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (5-  
оксопирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(\*S) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (5-  
оксопирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(\*R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (5-  
оксопирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(\*R) -5- (\*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (5-  
оксопирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*E) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*E) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*Z) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*Z) -N- (1- (Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-  
феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, \*Z) -N- (1- (2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-



еноил) пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,\*E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,\*Z)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,\*E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(4-метилоксетан-2-ил) акрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-

метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-циклобутокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-ГидроксIBUT-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2'-метил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4- (трифторметокси) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-феноксипиридин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3'-хлор- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, EZ) -N- (1- (2-Циано-3- (3-метилоксетан-3-ил) акрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2'-хлор- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (2-феноксипиридин-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-феноксипиридин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2',4'-дифтор [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-бензилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3'-метил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-циклогексифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4'-метил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R, E) -N- (1- (4-Гидроскибут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- ( (3S, 4S) -1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (R) -1- ( (S) -2- (метиламино) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-

тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2, 2-  
 дифторбензо [d] [1, 3] диоксол-5-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-  
 феноксипиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3-феноксифенил)  
 -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-  
 фенокспиразин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-изопропилфенил) -4-  
 оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен- 2-  
 карбоксамид;  
 (R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-  
 (винилсульфонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- ([1, 1'-Бифенил] -3-ил) -N- (1-акрилоилпирролидин-3-ил) -  
 4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
 карбоксамид;  
 (R, E) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4-  
 (метилсульфонамидо) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-  
 дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3-пропилфенил) -  
 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-циклобутилфенил) -4-  
 оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен- 2-  
 карбоксамид;  
 (R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-  
 тридейтерометилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-метил-4-феноксифенил)  
 -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
 карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-

фенилпиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(Этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(диметиламинобут)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;

(R)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-Метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(R)-1-(S)-3-Гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3S,4S)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-

метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, Z)-N-(1-(4-Амино-2-хлорбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-(E)-4-(4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(циклогексилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопентилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (2'- (трифторметил) - [1, 1'-бифенил] -3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (R) -3-Гидрокси-2-метилпропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-изопропоксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Ацетилфенил) -N- (1-акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3- (трифторметокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-циклопропилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- ( [1, 1'-Бифенил] -3-ил) -N- (1- (4- (диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (R) -3-Метокси-2-метилпропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлор-4-феноксифенил) -N- (1- (2- (диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- ( [1, 1'-Бифенил] -3-ил) -N- (1- (4- (диметиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



*N*- (цис) -1-Акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлор-4-феноксифенил) -N- (1- (2- (метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1- (2-Метоксиацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлор-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

4-Оксо-N- (6-оксопиперидин-3-ил) -5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -4-Фторпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4'-Метил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Хлор-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -5- (3-хлор-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-хлор-4-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5R) -5-Гидроксипиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- ( [1, 1'-Бифенил] -3-ил) -N- (1-метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3S, 4S) -4-Метоксипирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3R, 5R) -1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил) -4-оксо-5-

(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(4-Гидроксипиперидин-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклобутилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-Метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-N-(1-(4-Гидроксипиперидин-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-3-амино-4-(3-циклобутоксифенил)амино тиено [2,3-b] пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

2-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;

(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-Циклобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-

дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-фенилпиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- (4-Циклобутокси-2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 2- ( (1-Акрилоилпиперидин-4-ил) амино) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-4 (5Н) -он;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метил-3- (трифторметил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 5- (4-Изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (E) -4- ((4aR, 7aS) -тетрагидро-2Н- [1, 4] диоксино [2, 3-с] пиррол-6 (3Н) -ил) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-циклобутокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -4-Оксо-5- (4-фенилпиридин-2-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (3R, 5R) -трет-Бутил-3-гидрокси-5- (4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (оксетан-3-илокси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (R) -5- (3- (Циклопентилокси) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- ( (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- (транс-3-Гидрокси-пиперидин-4-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- (3- (Циклогексилокси) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

транс-трет-Бутил 3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-4-Оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(3S,4S)-трет-Бутил 3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-5-(4-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

трет-Бутил 4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-5-(3-Циклогексилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-Изопропилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3- (оксетан-3-ил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-3-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Циклобутилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-феноксипиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2, 2-Дифторбензо [d] [1, 3] диоксол-5-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Изопропоксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3- (трет-бутил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(3S, 4S) -трет-Бутил 3-метокси-4- (4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (5-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (трет-бутилсульфонил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (4-Гидроксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (3-Ацетилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (5-Изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-5- (6-феноксипиридин-2-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -

4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- (3- (трет-Бутил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3- (пиридин-4-ил) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (3- (трет-бутил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (3-ацетилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -5- (4- (трет-Бутилсульфонил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (4- (трет-бутилсульфонил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (4- (трет-бутоксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (2, 2-дифторбензо [d] [1, 3] диоксол-5-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R) -трет-Бутил 3- (5- (6-циклобутоксипиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;  
 N- ( (3R, 4R) -1-Акрилоил-4-гидроксипиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- (3-Метил-5-феноксипиразин-2-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-метил-5-феноксипиразин-2-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- ( (3R, 4R) -4-Гидроксипиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

N- (цис-3-Гидроксипиперидин-4-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил)  
-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;

4-Оксо-N- (2-оксопирролидин-3-ил) -5- (4-феноксифенил) -4,5-  
дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (R) - (2-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-2-  
феноксипиримидин-5-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-  
феноксипиримидин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- (цис-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изобутил-4-  
метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-6-  
феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (6-изобутил-4-

метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-  
метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-  
бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-  
дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-  
(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(3-метил-2-  
фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклогексилпиридин-4-  
ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-  
карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-  
фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-  
дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-  
феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-((\*)-3-((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-  
цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-  
4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(6-циклобутокси-2-  
метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-



цианоакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (E) -4- ( (4aR, 7aS) -тетрагидро-2Н- [1,4] диоксино [2,3-с] пиррол-6 (3Н) -ил) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (6-фенилпиримидин-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-хлор-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (6-циклобутоксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-изобутилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (4-метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-циклопентилпиридин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (циклопентилокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (5-метил-2-фенилпиридин-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (2-изопропоксизетокси) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-изопропилпиридин-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-феноксипиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-феноксипиразин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- ( [2, 3'-Бипиридин] -4-ил) -N- (1-акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (4-Метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-N- (пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -5- (3-Хлор-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (3-изопропилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2', 3'-Дифтор- [1, 1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1RS,2RS)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([2,2'-Бипиридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2',3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(транс-1-Акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(Метилглицил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(4-Метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- (R) -4-Оксо-5- (5-феноксипиримидин-2-ил) -N- (пиперидин-3-ил) - 4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Циклопентилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (3-Изобутилпентил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-изобутил-4-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -4-Оксо-5- (6-фенилпиримидин-4-ил) -N- (пиперидин-3-ил) - 4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*R) - (4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (4-Метил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-циклобутокси-4-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Изопропилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) - 4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (\*R) - (2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-N- (пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (5-Метил-2-фенилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (4- (2-Изопропоксизтокси) -2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (2-Циклогексипиридин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (6-изопропокси-2-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (R) -5- (3-Метил-2-фенилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-6-фенилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-6-фенилпиперидин-4-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-циклобутокси-2-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (3-метил-2-фенилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -трет-Бутил 3- (4-оксо-5- (3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) фенил) 4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;

(R) -4-Оксо-5- (6-фенилпиридазин-4-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -4-Оксо-5- (6-феноксипиридин-3-ил) -N- (пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -трет-Бутил 3- (5- (2-метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;

(R) -5- (6-Циклобутоксипиперидин-3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (3\*S, 4\*R) -4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изобутил-4-

метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-( (\*3R, \*4S) -4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил) -5- (\*S) - (4-метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5- (\*S) - (6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Изобутилпентил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5- (\*R) - (6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5- (\*R) - (6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5- (\*S) - (6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5- (\*S) - (6-Изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (6-Изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (6-(Циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*R) - (6-(Циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (4-Метил-2-феноксипиримидин-5-ил) -4-оксо-N-(пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси) пиридин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-(2-метилпиридин-3-ил)окси) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- ( (6-метилпиперидин-2-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4 ( (2-метилпиперидин-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиперидин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- ( (6-метилпиперидин-2-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-циклопентилокси) -4-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (5- (2-фтоксифенокси) пиперидин-2-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-пиперидин-2-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изобутоксид) -4-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N1- (15-Оксо-19- ( (3aR, 4R, 6aS) -2-оксогексагидро-1Н-тиено [3, 4-d] имидазол-4-ил) -4, 7, 10-триокса-14-азанонадецил) -N5- ( (E) -4-оксо-4- (3- (4-оксо-5- (5-феноксипиперидин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-ил) бут-2-ен-1-ил) глутарамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (пиперидин-2-илокси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, EZ) -N- (1- (2-Циано-3- (3-метилоксетан-3-ил) акрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4 ( (6-



метилпиридин-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-((S) -тетрагидрофуран-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-((5-метилпиридин-2-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ((R) -1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-((R) -тетрагидрофуран-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

1-Акрилоил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил) -4-оксо-N- (тетрагидрофуран-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-

феноксипиридин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

2-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;

(R)-5-(\*S)-(6-(Циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(6-Изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид;

1-Циано-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)-1-пропионилпиперидин-4-карбоксамид;

(R)-5-(\*R)-(6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридин-2-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -5- (2-Метил-4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпиперидин-3-ил) 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E) -1- (2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) -N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

1- (2-Цианоацетил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

N- (5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) -1-пропионилпиперидин-3-карбоксамид;

1- (2-Цианоацетил) -N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

1-Акрилоил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

1-Этил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

1-Циано-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

1-Метил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -2- (4-метилпиперазин-1-ил) -3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-4 (5Н) -он;

(Е) -4, 4-Диметил-2- (4- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперазин-1-карбонил) пент-2-еннитрил;

4- (5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперазинидин-1-карбонитрил;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -2- (4-пропионилпиперазин-1-ил) -3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-4 (5Н) -он;

N- (5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;

(Е) -1- (2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) -N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

(Е) -1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) -N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

1-Метил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

1-Этил-N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

N- (5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;

(R) -5- (\*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (винилсульфонил) пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -

5-(2-метил-4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-цианопирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-цианоацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-5-(S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4- (3- (2-цианофеноксид) метил) феноксид) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (R) -1- ( (R) -2- (метиламино) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N- ( (R) -1- ( (R) -Азетидин-2-карбонил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Циано-3-циклопропилакрилоил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- ( (R) -1- ( (S) -2- (метиламино) пропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (о-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (4- (3- (2-Цианофеноксид) метил) феноксид) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (4- (2-метоксифеноксид) -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (4- (3- (2-Цианофеноксид) метил) феноксид) -2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-4-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -

5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(2-цианофеноксидиметил)феноксидиметил)феноксидиметил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метоксидиметил)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(S)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(4-(2-Метоксифеноксидиметил)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-

оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-  
 оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1- (2-Цианоацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-  
 феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5-  
 (2-метил-5-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ( (R) -1- ( (R) -пирролидин-  
 2-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5-  
 (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5-  
 (4-метокси -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -N- (1-Формилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -  
 4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
 карбоксамид;  
 (R, E) -N- (1- (2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) пиперидин-3-  
 ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридин-2-  
 илоксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-  
 карбоксамид;  
 N- (1- (2-Цианоацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-  
 феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- (1-Цианопиперидин-3-ил) -5- (4- (2-метоксифеноксифенил) -2-  
 метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- (1-Цианопиперидин-4-ил) -5- (4- (2-метоксифеноксифенил) -2-  
 метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;



(R)-N-(1-Формилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(R)-1-(S)-пирролидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R, E) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1- (4- (пиперидин-1-ил) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-3-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-фтор-4- (4- (трифторметил) пиридин-2-ил) карамоил) фенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1- (3-Хлорпропаноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5-феноксипиридин-2-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5- (4- (2-Метоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1- (2- (Азетидин-1-ил) ацетил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -

4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R,E) -N- (1- (4- (Диметиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -N- (1-Бензоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -4-Оксо-5- (5-феноксипиридин-2-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 5- (4- (2-Метоксифенокси) -2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 5- (4- (2-Метоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -5- (4-Циклопентилокси-2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 N- (1-Метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (E) -N- (1- (2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил) пиперидин-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -4-Оксо-5- (6-феноксипиридин-3-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (R) -5- (4-Изопропокси-2-метилфенил) -N- (1- (2- (метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;  
 (S) -N- (1-Ацетилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксами́д;

(R) -N- (1-Бензилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пиперидин-4-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен- 2-карбоксамид;  
 4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (2- (пирролидин-1-ил-этил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (2- (пиперазин-1-ил) этил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- (1-Акрилоилпиперидин-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -N- (1-Метилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (2- (пиперидин-1-ил) этил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N- (2-Морфолиноэтил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пирролидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен- 2-карбоксамид;  
 N- (2- (4-Метилпиперазин-1-ил) этил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3- (пиридин-3-ил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-5-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н -1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S) -N- (1-Бензоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;  
 (R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3,5-дихлорфенил) -4-

оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(o-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(диметиламино)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-аминофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-(Диметиламино)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(m-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Хлорофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(p-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Фторфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-(трет-Бутил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-Аминофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-

дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-3-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*S)-(6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-(1-метилциклобутил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N1-(E)-4-(R)-3-(1-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидроциклопента[de]хиназолин-4-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-(3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадещил)глутарамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-этоксипент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4 ( (2-метилпиридин-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4 ( (2-метилпиридин-3-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*R) - (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (\*S) - (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (5- (пиридазин-3-илокси) пиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (5- (пиридазин-3-илокси) пиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (2-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид; и

(R) -N- (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) -5- (4-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

И их стереоизомеров или их изотопных вариантов; и их фармацевтически приемлемых солей.

Изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем документе, для лечения субъектов, страдающих от заболевания, расстройства или состояния, опосредованного тирозинкиназой Брутона, или которых было диагностировано вышеуказанное. Такие способы осуществляют путем введения субъекту соединения в соответствии с настоящим изобретением в количестве, достаточном для ингибирования тирозинкиназы Брутона.

В дополнительном аспекте в данном документе представлены способы ингибирования тирозинкиназы Брутона у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). Некоторые аспекты настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание представляет собой, в частности, воспалительное заболевание кишечника, артрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, сахарный диабет, тяжелую миастению, тиреоидит Хасимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсомиоклональный синдром, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, целиакию, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, неврит глазного нерва, склеродерму, первичный билиарный цирроз печени, синдром Рейтера, артериит Такаясу, височный артериит, аутоиммунную гемолитическую анемию с синдромом тепловых агглютининов, гранулематоз Вегенера, псориаз, универсальную алопецию, болезнь Бехчета, хроническую усталость, вегетативную дистонию, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотонию, склеродерму или вульводинию. При применении для лечения аутоиммунного заболевания, соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы

(V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения аутоиммунного заболевания соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения аутоиммунного заболевания.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего гетероиммунным расстройством, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В некоторых аспектах гетероиммунное расстройство или заболевание представляет собой болезнь, в частности, трансплантат против хозяина, трансплантацию, переливание крови, анафилаксию, аллергию, реакцию гиперчувствительности I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит или атопический дерматит. При применении для лечения гетероиммунного расстройства соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения гетероиммунного расстройства соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения гетероиммунных заболеваний.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего воспалительным заболеванием, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В определенных вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой, в частности, бронхиальную астму, аппендицит, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасцит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит. При применении для лечения воспалительного заболевания соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения воспалительного заболевания соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения воспалительных заболеваний.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего раком, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное нарушение, например, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому/макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазматическую миелому, плазмоцитому, экстранодальную лимфому из В-клеток маргинальной зоны, нодальную лимфому из В-клеток маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, средостенную (тимусную) большую В-клеточную лимфому, внутрисосудистую большую В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому Беркитта/лейкоз или лимфогранулематоз. Формы рака, который является особенно подходящими для лечения с помощью соединений в соответствии с настоящим изобретением, включают лимфому из клеток мантийной зоны, и хронический лимфоцитарный лейкоз, и макроглобулинемию, а также множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления, где субъект страдает раком, субъекту вводят противораковое средство в дополнение к одному из вышеуказанных соединений. В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой ингибитор передачи сигнала митоген-активируемой протеинкиназы, например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAУ43-9006, вортманнин или LY294002. При применении для лечения рака соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения рака соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения рака.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего тромбоэмболическим расстройством, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В дальнейших вариантах



осуществления тромбоэмболическое расстройство представляет собой, в частности, инфаркт миокарда, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, инсульт, транзиторную ишемию, окклюзионное расстройство периферических артерий, тромбоэмболию легочной артерии или тромбоз глубоких вен. При применении для лечения тромбоэмболического расстройства соединения формулы (I) (а также формул (I'), (II'), (III'), (IV') и (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения тромбоэмболического расстройства соединения формулы (I) (а также формул (I'), (II'), (III'), (IV') и (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения тромбоэмболических расстройств.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего заболеванием органов дыхания, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). В некоторых аспектах респираторное заболевание представляет собой астму. В дополнительном варианте осуществления данного аспекта респираторное заболевание включает, без ограничения, синдром расстройства дыхания у взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, аспириновую астму, астму, обусловленную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию, астму, начинающуюся в раннем детстве, астму, начинающуюся в зрелом возрасте, кашлевую астму, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму. При применении для лечения заболевания органов дыхания соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения заболевания органов дыхания соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения заболеваний органов дыхания.

В другом аспекте представлены способы предупреждения ревматоидного артрита и остеоартрита, включающие введение субъекту, по меньшей мере один раз, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). При применении для лечения ревматоидного артрита или остеоартрита соединения формулы (I) могут быть введены в качестве отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения ревматоидного артрита или остеоартрита соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения ревматоидных артритов или остеоартрита.

В другом аспекте представлены способы лечения воспалительных реакций кожи, включающие введение субъекту, по меньшей мере один раз, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). Такие воспалительные реакции кожи включают, в качестве примера, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, розацеа и рубцевание. В другом аспекте представлены способы уменьшения количества псориагических очагов на коже, в суставах или других тканях или органах, включающие введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')). При применении для лечения таких состояний соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в виде отдельных средств. В качестве альтернативы, при применении для лечения таких состояний соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются применимыми для лечения таких состояний.

В предпочтительных аспектах соединения в соответствии с настоящим изобретением могут использоваться для лечения ревматоидного артрита.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут применяться для лечения системной красной волчанки.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут применяться для лечения расстройств, представляющих собой пузырчатку, и расстройств, напоминающих пузырчатку.

В некоторых аспектах, соединения формулы (I) (а также формулы (I'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V')) могут быть введены в комбинации с ингибитором СУР 3А4, в соответствии со способами, известными из уровня техники.

В способах лечения в соответствии с раскрытием изобретения эффективное количество фармацевтического агента в соответствии с изобретением назначается субъекту, страдающему заболеванием, расстройством или состоянием или имеющему диагностированное заболевание, расстройство или состояние. Термин "эффективное количество" означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического эффекта для пациента, нуждающегося в таком

лечении при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего раскрытия изобретения могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, а также с учетом обычных факторов, например, таких как режим или способ применения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предыдущее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарство, а также оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на 1 кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, BID, TID, QID). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный интервал допустимой дозировки составляет от около 0,05 до около 7 г/сут, или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

Кроме того, соединения изобретения могут применяться в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты могут вводиться как отдельно для совместного приема с соединением настоящего изобретения, так и могут быть включены вместе с таким агентом в фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением. Комбинацию можно использовать для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного агента в соответствии с изобретением), снижения одного или более побочных эффектов или требуемой дозы активного агента в соответствии с изобретением.

Соединения изобретения можно применять сами по себе или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций изобретения. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит: (а) эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с раскрытием изобретения; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получить с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, любым приемлемым путем доставки, например перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиторий.

Предпочтительно композиции приготовлены для внутривенной инфузии, местного применения или перорального введения.

Для перорального введения соединения настоящего изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения соединения можно вводить в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, общей суточной дозы от около 5 мг до 5 г в сутки можно достичь путем введения дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с настоящим изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки можно покрыть таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального применения могут включать в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения настоящего изобретения можно смешать с твердым, полужидким или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно получить путем смешивания соединения настоящего изобретения с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, с жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального применения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы или могут поставляться в сухом виде для восстановления водой или иной приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие компо-

зиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; а также при необходимости ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты настоящего изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, композиции могут быть сформированы для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное или подкожное, соединения настоящего изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозировки, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в форме дозировки на несколько доз, такой как флаконы, из которых может быть отобрана соответствующая доза, или в твердой форме, или в форме концентрата, который может применяться для приготовления составов для инъекций. Иллюстративные дозировки для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин. соединения, смешанного с фармакологическим носителем за время в диапазоне от нескольких минут до нескольких суток.

Для местного введения соединения можно смешать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соединения настоящего изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Соединения настоящего изобретения можно в качестве альтернативы вводить путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде аэрозоля, формула которого содержит и приемлемый носитель.

Ниже описаны примеры соединений, подходящие для способов согласно данному раскрытию изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы можно выбирать приемлемым образом так, чтобы требуемые заместители можно было проводить через схему реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, и получать требуемый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции и затем при необходимости заменять на требуемый заместитель. Если не указано иное, все переменные определены таким образом, как определено выше со ссылкой на формулу (I) (а также формулу (I'), формулу (II'), формулу (III'), формулу (IV') и формулу (V')). Реакции могут проводиться в промежутке между температурой плавления и температурой флегмы растворителя и предпочтительно между 0°C и температурой флегмы растворителя. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции также можно проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры флегмы растворителя.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с применением знаний специалиста в данной области техники в комбинации с данным описанием. Например, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены в соответствии со следующими схемами и примерами.

Сокращения.

В настоящем документе применяются следующие сокращения (табл. 1).

Таблица 1

Термин	Акронимы/ аббревиатура
Ацетонитрил	ACN, MeCN
Трет-бутилкарбамоил	BOC
Ди-трет-бутил дикарбонат	(BOC) <sub>2</sub> O
Бензотриазол-1-илокси- трис (диметиламино) фосфонийгексафторфосфат	BOF
1, 1'-Карбонилдимидазол	CDI
Диатомитовая земля	Celite® 545,
(1-циано-2-этокси-2- оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино- карбения гексафторфосфат	COMU®
1, 8-диазобисцикло [5.4.0]ундец-7-ен	DBU
Метиленхлорид, дихлорметан	DCM
Диизопропилазодиформиат	DIAD
N, N-диизопропилэтиламин	DIPEA, DIEA, основание Хюнига
N, N-диметилформамид	DMF
4-диметиламинопиридин	DMAP
Диметилсульфоксид	DMSO
Дейтеродиметилсульфоксид	DMCO-d <sub>6</sub>

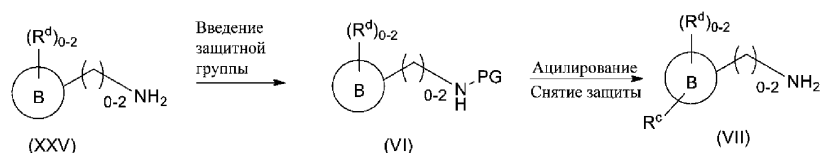
Дифенилфосфиноферроцен	dppf
бис [ (2-дифенилфосфино) фениловый ] эфир	DPEphos
Ди-трет-бутилфосфиноферроцен	dtbpf
1-этил-3- (3-диметиламинопропил) карбодиимид	EDCI, EDC, EDAC
Ионизация электрораспылением	ИЭР
Этилацетат	EtOAc, или EA, или AcOEt
Этанол	EtOH
Колоночная флэш-хроматография	FCC
2- (1H-9-азобензотриазол-1-ил) -1, 1, 3, 3-тетраметиламингексафторфосфат	HATU
Уксусная кислота	HOAc, AcOH
1-Гидрокси-7-азабензотриазол	HOAt, HOAt
1-Гидроксibenзотриазол	HOBT
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Изопропиловый спирт	ИПС
Детерометанол	MeOD-d <sub>4</sub>
Метанол	MeOH
Метансульфонил-хлорид	MsCl
Метил трет-бутиловый эфир	МТБЭ
Метоксид натрия	NaOMe
Тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)	Pd (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>
ацетат палладия (II)	Pd (OAc) <sub>2</sub>
[1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II)	Pd (dppf) Cl <sub>2</sub>

Палладия (II) бис(трифенилфосфин) дихлорид, бис(трифенилфосфин) палладия (II) дихлорид	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
Трифенилфосфин	$\text{PPh}_3$
Осадок	ppt
p-Толуолсульфоновая кислота	p-TsOH, PTSA
(бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат)	PyBOP
Бромтрипирролидинфосфония гексафторфосфат	PyBrOP <sup>®</sup>
Комнатная температура	комн. темп.
Сверхкритическая флюидная хроматография	СФХ
Тионилхлорид	$\text{SOCl}_2$
Тетрабутиламмония фторид	TBAF
трет-Бутил (хлор) диметилсилан	TBSCl
Триэтиламин	TEA
Трифторуксусная кислота	TFA
Трифторуксусный ангидрид	TFAA
Тetraгидрофуран	THF
тонкослойная хроматография	ТСХ

### Предварительные примеры

Ниже описаны примеры соединений, подходящие для способов согласно данному раскрытию изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры.

Схема 1



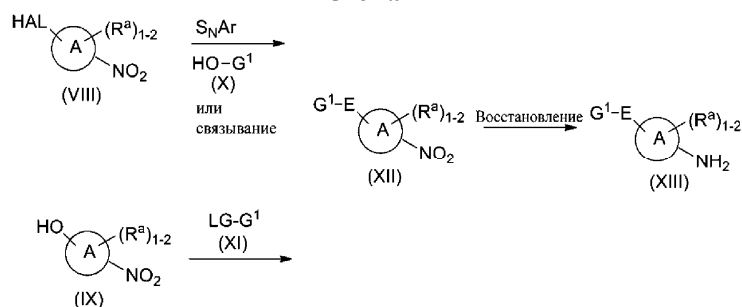
В соответствии со схемой 1, соединение формулы (VI), в котором кольцо В представляет собой  $\text{C}_{4-10}$ гетероциклоалкил, такой как азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и подобное; и PG представляет собой подходящую защитную для атома азота группу, такую как BOC, является коммерчески доступным или получаемым в результате синтеза с использованием условий, известных специалисту в данной области техники, из соединения формулы (XXV). Ацилирование гетероциклоалкильного соединения формулы (VI) получают с помощью подходящего ацилирующего средства, такого как ангидриды и галогениды карбоновых кислот, такие как уксусный ангидрид, пропионовый ангидрид, проп-2-еноилхлорид,  $\text{C}_{1-6}$ алкил(C=O)Cl и подобное, в присутствии подходящего основания, такого как TEA, DIPEA и подобное, с реагентом, таким как DMAP, или без него в подходящем растворителе, таком как THF, DCM и подобное, при температурах в диапазоне от 0 до  $25^\circ\text{C}$ , в течение периода от 2 до 6 ч. Последующее снятие защиты защитной группы трет-бутилкарбамата (BOC) осуществляли с применением такой кислоты, как HCl, TFA, p-толуолсульфонокислоты, в таком растворителе, как MeOH, диоксан или DCM. В предпочтительном варианте осуществления удаления защитной группы достигают с помощью HCl/MeOH или TFA/DCM для получения соединения формулы (VII).

Соединение формулы (VI), где кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-6}$ циклоалкил, и Y представляет собой  $\text{NH}_2$ , получают из соединения формулы (VI), где кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-6}$ циклоалкил, и Y представляет собой OH, в условиях реакции Мицунобу. В две стадии, реакция соединения формулы (VI), где Y представляет собой OH, с трифенилфосфаном, DIAD, и фталимидом с последующим гидразинолизом с помощью гидрата гидразина в растворителе, таком как EtOH, обеспечивает получение соединения формулы (VI), где кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-6}$ циклоалкил, PG представляет собой BOC, и Y представляет собой  $\text{NH}_2$ .

Соединение формулы (VI), где кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-6}$ циклоалкил, PG представляет собой BOC, и Y представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$ , вводят в реакцию с дифенил-фосфоразидатом (DPPA), фенилметанолом и основанием, таким как TEA, в растворителе, таком как толуол, при температуре приблизи-

тельно 100°C, в течение периода, составляющего 18-24 ч, с получением соединения (VI), где PG представляет собой ВОС, и Y представляет собой NH-(C=O)OCH<sub>2</sub>фенил. Удаление защитной группы CBz при условиях, известных специалисту в данной области техники, например, с применением гидрогенизации (H<sub>2</sub>, 210 кПа (30 фунтов на кв.дюйм)), с применением Pd(OH)<sub>2</sub> обеспечивает получение соединения формулы (VI), в котором PG представляет собой ВОС, а Y представляет собой NH<sub>2</sub>.

Схема 2



В соответствии со схемой 2 доступное в результате синтеза или коммерчески доступное соединение формулы (VIII), в котором А представляет собой фенильное, или шести-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или два члена, представляющих собой атом азота, причем HAL представляет собой Br или F, а R<sup>a</sup> независимо представляет собой H, галоген и CH<sub>3</sub>, вводят в реакцию нуклеофильного ароматического замещения с коммерчески доступным или доступным в результате синтеза спиртом формулы G<sup>1</sup>-OH (X), в котором G<sup>1</sup> представляет собой фенил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или C<sub>1-6</sub>-алкил, подходящее основание, такое как NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п., в подходящем растворителе, таком как DMF, DMA, THF, диоксан и т.п., с получением соединения формулы (XII), где E представляет собой O.

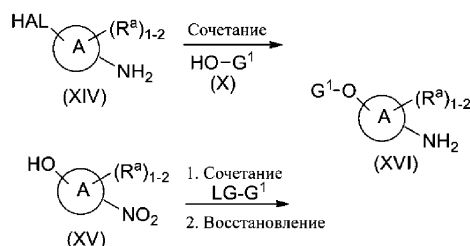
В альтернативном способе соединение формулы (XII), где E представляет собой O, получают из соединения формулы (VIII), где HAL представляет собой F, и R<sup>a</sup> представляет собой OH, в реакции сочетания. Например, реакция соединения формулы (VIII) с коммерчески доступными или доступными в результате синтеза арил-или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром, например, фенилбороновой кислотой, катализатором на основе металла, такого как меди (II) ацетат, основания, такого как триметиламин, в растворителе таком как DCM и т.п., в течение периода, составляющего приблизительно 16 ч, обеспечивает получение соединения формулы (XII), причем R<sup>a</sup> представляет собой F, и E представляет собой O.

Соединение формулы (IX), в котором R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, вводят в реакцию с коммерчески доступным или доступным в результате синтеза соединением формулы LG-G<sup>1</sup> (XI), в котором LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или метансульфонат, и G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкил, подходящим основанием, таким как NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п., в подходящем растворителе, такой как DMF, DMA, THF, диоксан и т.п., с получением соединения формулы (XII), где E представляет собой O, и G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкил.

Соединение формулы (XII), где кольцо А представляет собой пиридил, E представляет собой N-PG, и G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, получают из соединения формулы (VII), где HAL представляет собой Cl, и R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил. Например, 2-хлор-4-метил-5-нитропиридин вводят в реакцию с амином, таким как пропан-2-амин, с последующей реакцией с DMAP, ди-трет-бутил-дикарбонатом, в растворителе, таком как THF, с получением соединения формулы (XII), где кольцо А представляет собой пиридил, E представляет собой N, замещенный защитной группой (ВОС), и G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил.

Восстановление нитро-фрагмента соединения формулы (XII), где E представляет собой O или N-PG, G<sup>1</sup> представляет собой фенил, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, пиридил, с использованием условий, известных специалисту в данной области техники, например, восстановление железом (Fe), в растворителе, таком как EtOH/вода, в присутствии NH<sub>4</sub>Cl или концентрированной HCl, при температурах в диапазоне от 0 до 25°C, в течение периода, составляющего от 2 до 6 ч, обеспечивает соответствующий анилин формулы (XIII). Восстановления нитро-соединения формулы (VII) также достигают с применением условий гидрогенизации, например, реакции с палладиевым катализатором, таким как Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>, Pt/C и т.п., в подходящем растворителе, таком как THF, MeOH, EtOAc или их смесь, в присутствии H<sub>2</sub> (например при 100 кПа или от 210 до 350 кПа (при атмосферном давлении от 30 до 50 фунтов на кв.дюйм)), при температурах в диапазоне от к.т. до 50°C с получением аминного соединения формулы (XIII). Восстановления нитро-соединения формулы (XII) также достигают с использованием Zn, хлорида аммония в подходящем растворителе или смеси растворителей, такой как ацетон/вода, при температуре в диапазоне от 0°C до к.т., в течение периода, составляющего приблизительно 2-6 ч, с получением аминного соединения формулы (XIII).

Схема 3



В соответствии со схемой 3 соединение формулы (XIV), где кольцо А представляет собой соответствующим образом замещенный фенил или гетероарил, содержащий 1-2 члена, представляющих собой атом азота, и HAL представляет собой I, Cl, или Br, и R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, вводят в реакцию катализируемого медью кросс-сочетания с соединением формулы G<sup>1</sup>-OH, где G<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, содержащий 1-2 члена, представляющих собой атом азота. Например, соединение формулы (XV), такое как 2-хлор-4-метилпиримидин-5-амин, вводят в реакцию с соединением формулы (X), таким как фенол, медным катализатором, таким как Cu, CuI и т.п., N,N-диметилглицином, основанием, таким как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п., в подходящем растворителе, таком как диоксан, ДМСО и т.п., при температуре приблизительно 90°C, в течение периода, составляющего от 1 до 3 дней, с получением 4-метил-2-феноксипиримидин-5-амин. В альтернативном способе реакции сочетания проводят в отсутствие катализатора с использованием микроволнового или конвекционного нагревания с основанием, таким как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в растворителе, таком как DMSO.

Соединение формулы (XVI) также получают из соединения формулы (IX) в две стадии. На первой стадии соединение формулы (IX), где кольцо А представляет собой фенильное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 члена, представляющих собой атом азота, причем R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, вводят в реакцию сочетания с соединением формулы LG-G<sup>1</sup>, где LG представляет собой Cl, и G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 2 членов, представляющих собой атом азота, как описано ранее. На второй стадии восстановление нитрофрагмента с использованием условий, известных специалисту данной области техники, обеспечивает получение соединения формулы (XVI).

Схема 4

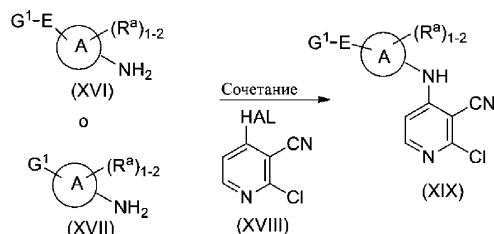


В соответствии со схемой 4 арил-галогенидное соединение формулы (XIV), где кольцо А представляет собой фенильное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 члена, представляющих собой атом азота, HAL представляет собой Cl, Br, и R<sup>a</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, подвергают катализируемой переходным металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакции Сузуки, Негиши и Гриньяра. Например, реакция соединения формулы (XIV) с коммерчески доступными или доступными в результате синтеза алкил- или арил-бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и т.п., основанием, таким как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п., в подходящем растворителе, таком как ACN, THF, MeOH, EtOH, толуол, диоксан, вода или их смесь, с использованием конвекционного или микроволнового нагревания при температурах в диапазоне от 80 до 120°C, в течение периода, составляющего от 12 до 24 ч, обеспечивает получение соединения формулы (XVII), где G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или фенил.

Подобным образом арил-галогенидное соединение формулы (XIV), где кольцо А представляет собой фенильное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 члена, представляющих собой атом азота, HAL представляет собой Cl, Br, и R<sup>a</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, вводят в реакцию с реактивом Гриньяра, таким как изопропилмагния хлорид, или цинкорганическим реагентом, таким как изобутилцинк (II) бромид, циклобутилцинк(II) бромид и т.п., в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и т.п., в подходящем растворителе, таком THF, при температурах в диапазоне от -78°C до температуры флегмы растворителя с получением соединения формулы (XVII), где G<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

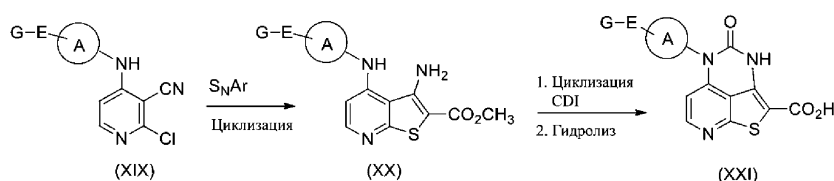


Схема 5



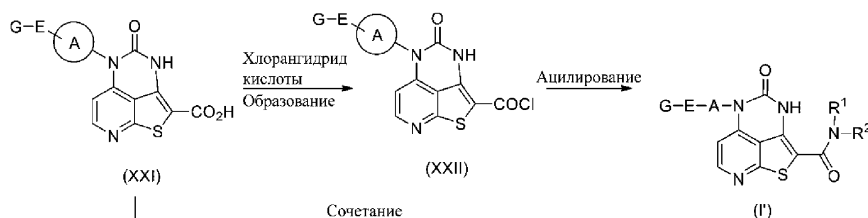
В соответствии со схемой 5 арил-галогениды формулы (XVIII), где HAL представляет собой I, Cl или Br, подвергают катализируемому палладием арилированию с соединением формулы (XVI) или (XVII), где  $G^1$  представляет собой фенил и  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$  и т.п., лиганда, такого как ксантофос, S-Phos, BINAP, DPEPhos, подходящего основания, такого как NaOtBu,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  и т.п., в подходящем растворителе, таком как ACN, THF, толуол, диоксан и т.п., с использованием конвекционного или микроволнового нагревания при температурах в диапазоне от 60 до 120°C с получением соединения формулы (XIX), где E представляет собой связь или O.

Схема 6



В соответствии со схемой 6 нитрильное соединение формулы (XIX) вводят в реакцию нуклеофильного ароматического замещения с этилтиоацетатом при основных условиях с последующим замыканием цикла с получением тиенопиридин-карбоксилатного соединения формулы (XX). Соединение формулы (XXI) получают в две стадии из соединения формулы (XX) в две. На первой стадии реакция соединения формулы (XX) с CDI; в подходящем растворителе, таком как 1, диоксан и т.п.; при температуре флегмы; в течение периода, составляющего 12-24 ч. На второй стадии гидролиз сложнотерпенового фрагмента с подходящим основанием, таким как NaOH, LiOH и т.п., в растворителе, таком как MeOH и т.п., при температурах в диапазоне от к.т. до 50°C в течение периода, составляющего от 12 до 24 ч, обеспечивал получение кислотного соединения формулы (XXI).

Схема 7



В соответствии со схемой 7 кислотное соединение формулы (XXI), как описано выше, сначала превращают в соединение формулы (XXII), представляющее собой хлорид кислоты. Например, соединение формулы (XXI) обрабатывают хлорирующим средством, таким как тионилхлорид и т.п.; в растворителе, таком как толуол и т.п., с образованием соединения формулы (XXII).

Реакций сочетания достигают с помощью традиционной методики образования амидной связи, которая хорошо известна специалисту данной области техники, как изображено на схеме 5. Например, ацил-галогенидное (например, хлоридное) соединение формулы (XXII) вводят в реакцию с коммерчески доступным или получаемым в результате синтеза амином формулы (XXV), (VI) или (VII) в присутствии избытка третичного амина, такого как TEA, пиридин и т.п., необязательно в присутствии подходящего катализатора, такого как DMAP, в подходящем растворителе, таком как DCM или THF, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры флегмы растворителя с получением соединения формулы (I'). Ряд других методик для сочетания с аминокислотами применяют для проведения реакции сочетания с соединением формулы (XXI). Реакция соответствующим образом замещенного коммерчески доступного или полученного в результате синтеза амина формулы (XXV), (VI) или (VII); с соответствующим образом замещенной кислотой формулы (XXI) при условиях образования амидной связи обеспечивает получение соединения формулы (I'). В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (XXV), (VI) или (VII), как в форме свободного основания, как и в форме соли кислоты, вступает в реакцию с соединением формулы (XXI), в присутствии обезвоживающего агента, например,  $HOBT/EDAC$ ,  $HATU$ ,  $HOAT$ ,  $T_3P^{\circ}$  и т.п.; подходящего основания, например, ДИПЭА, ТЭА и т.п.; в органическом растворителе или смеси растворителей, например толуоле, ацетонитриле, уксусноэтиловом

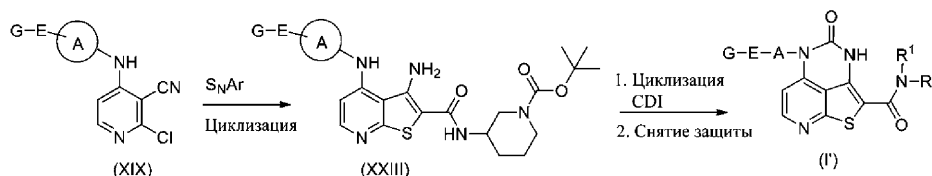
эфире, DMF, THF, метилхлориде и т.п.; для получения соединения формулы (I'). В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения обезвоживающий агент представляет собой HATU, а основание представляет собой TEA или DIPEA. В случаях, где аминное соединение формулы (XXV), (VI) или (VII) содержит трет-бутилкарбаматную (BOC) защитную группу (PG), удаление трет-бутилкарбаматной (BOC) защитной группы (PG) осуществляют путем применения кислоты, такой как HCl, TFA, п-толуолсульфоновая кислота, в растворителе, таком как MeOH, диоксан или DCM. В предпочтительном варианте осуществления удаления защитной группы достигают с помощью HCl/MeOH или TFA/DCM.

Соединение формулы (I'), в которых R<sup>2</sup> представляет собой соответствующим образом замещенный C<sub>4-10</sub>гетероциклоалкил, вводят в реакцию при условиях восстановительного аминирования с подходящим альдегидом, таким как формальдегид, пара-формальдегид, восстановителем, таким как NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub> и т.п., в подходящем растворителе, таком как DCM, MeOH, THF и т.п., с получением соединения формулы (I'), причем R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>4-10</sub>гетероциклоалкил, замещенный CH<sub>3</sub>.

Соединение формулы (I'), в котором R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>4-10</sub>гетероциклоалкил вводят в реакцию с ацилирующим средством, таким как ангидриды и галогениды карбоновых кислот, такие как уксусный ангидрид, проп-2-еноил-проп-2-еноат, пропионовый ангидрид, C<sub>1-6</sub>алкил (C=O)Cl и т.п., при условиях, описанных ранее, с получением соединения формулы (I), причем R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>4-10</sub>гетероциклоалкил, замещенный (C=O)C<sub>1-3</sub>алкилом и (C=O)C<sub>1-3</sub>алкенилом.

Соединение формулы (I'), где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>4-10</sub>гетероциклоалкил, подвергают взаимодействию с подходящей кислотой, такой как CO<sub>2</sub>H-C<sub>1-6</sub>алкил-N(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>), 2-(диметиламино)уксусная кислота, цианоуксусная кислота, Вос-саркозин, 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусная кислота, (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновая кислота, акриловая кислота и подобное, в условиях образования амидной связи, которые ранее описывали условия для получения соединения формулы (I'). Стадию удаления защитной группы с использованием условий, описанных ранее, осуществляют там, где это применимо.

Схема 8



В соответствии со схемой 8 нитрильное соединение формулы (XIX) вступает в реакцию нуклеофильного замещения в ароматическом ядре с трет-бутил-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом в герметичном сосуде при высокой температуре, такой как 150°C в течение времени от 15 мин до 1 ч с последующим закрытием кольца с получением соединения тиенопиперидинкарбоксиамида формулы (XXIII). Соединение формулы (I') получают в две стадии из соединения формулы (XXIII). На первой стадии реакция соединения формулы (XXIII) с CDI; в подходящем растворителе, таком как диоксан и т.п.; при температуре флегмы; в течение периода, составляющего 12-24 ч. На второй стадии удаление защитной группы аминного фрагмента с подходящим основанием, таким как HCl или TFA и т.п., в растворителе, таком как диоксан и т.п., при температурах в диапазоне от к.т. до 40°C в течение периода времени от 30 мин до 24 ч, обеспечивало получение аминного соединения формулы (I').

Соединения формулы (I') могут быть преобразованы в соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (I') трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в таком растворителе, как Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, MeOH, хлороформ или изопропанол позволяет получать соответствующую солевую форму. Альтернативно соли трифторуксусной или муравьиной кислоты можно получить в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I') можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Если соединения в соответствии с настоящим раскрытием изобретения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в форме энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в форме диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего раскрытия изобретения.

Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получить в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, альтернативно можно получить в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1:1) или нерацемические (не 1:1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли,

превращение в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментная трансформация. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей, с учетом конкретных обстоятельств, отдельные изомеры можно получить традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Приведенные ниже конкретные примеры более подробно иллюстрируют раскрытие настоящего изобретения и различные предпочтительные варианты осуществления.

#### Примеры

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при к.т. в атмосфере азота. Если растворы были "осушены", для этого по существу использовали осушающий агент, такой как  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ . Если смеси, растворы и экстракты были "сконцентрированы", то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе СЕМ (микроволновый реактор) Discover.

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (FCC) выполняли на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием предварительно заправленных картриджей.

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) выполняли с одним вариантом из:

системы для ВЭЖХ Agilent с колонкой Xterra Prep RP18 (5 мкм, 30×100 или 50×150 мм) или колонки XBridge C18 OBD (5 мкм, 30×100 или 50×150 мм); подвижную фазу 5% ACN в 20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$  выдерживали 2 мин, с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 15 мин, после чего выдерживали 99% ACN в течение 5 мин при скорости потока 40 или 80 мл/мин; или

системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой Inertsil ODS-3 (3 мкм, 30×100 мм,  $T=45^\circ\text{C}$ ), подвижную фазу: 5% ACN в  $\text{H}_2\text{O}$  (оба с 0,05% ТФК) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 3 мин; скорость потока: 80 мл/мин; или

системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой XBridge C18 OBD (5 мкм, 50×100 мм), подвижная фаза 5% ACN в  $\text{H}_2\text{O}$  (оба с 0,05% TFA), выдерживание в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 14 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 10 мин; скорость потока 80 мл/мин; или

системы ВЭЖХ Gilson с колонкой XBridge C18 (5 мкм, 100×50 мм), подвижная фаза 5-99% ACN в 20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$  в течение 10 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин.

Тестирование для контроля качества включает в себя идентификацию, определение химической и радиохимической чистоты методом ВЭЖХ с помощью колонки C18 (5 мкм, 4,6×250 мм), элюируемой смесью метанол/ацетат аммония 5 мМ, 65/35, об./об. при скорости потока 1 мл/мин., оснащенной последовательной УФ-(280 нм) и гамма-детекцией.

Подготовительную сверхкритическую высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на подготовительной системе для СФХ Jasco на системе APS 1010 от Berger instruments, либо на системе SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, г. Авиньон, Франция). Разделение проводили при 100-150 бар со скоростью потока в диапазоне 40-60 мл/мин. Колонку нагревали до 35-40°C.

Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD при ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Расчетная (расч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Для мультиплетности используются следующие обозначения: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, м=мультиплет, уш.=уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, который применяется для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

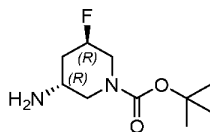
Химические названия были составлены с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс) или ACD/Name версии 10.01 (Advanced Chemistry).

Соединения, обозначенные R\* или S\*, представляют собой энантиомерные соединения, где абсолютная конфигурация не определялась.

Способ А хирального разделения. Атропоизомеры хроматографировали для выделения двух отдельных атропоизомеров, причем соответствующие отдельные атропоизомеры произвольно помечены как \*S или \*R для обозначения того, что соединение представляет собой отдельный атропоизомер с неизвестной абсолютной конфигурацией. В случаях, для которых определяли абсолютную конфигурацию отдельного атропоизомерного соединения, атропоизомеры везде называют либо S, либо R (причем S соответствует альтернативным обозначениям aS, S<sub>a</sub> или P; и при этом R соответствует альтернативным

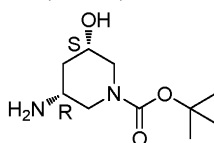
обозначениям aR, R<sub>a</sub> или M). Очистку проводили на колонке для хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S), 5 мкм, колонка 250×21,1 мм. Подвижная фаза представляла собой: 40% CO<sub>2</sub>, 60% MeOH (0,2% муравьиная кислота).

Промежуточное соединение 1. трет-Бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат.



Смесь (3R,5S)-трет-бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2, стадия I) (1,5 г, 6,19 ммоль) в DCM при -78°C подвергали взаимодействию путем медленного добавления DAST (1,2 г, 7,43 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток восстанавливали, применяя условия, аналогичные стадии J промежуточного соединения 2, с получением указанного в названии соединения (660 мг, 44%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 218,1; m/z по результатам анализа: 219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2. трет-Бутил (3R,5R)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.



Стадия А. (2R,4S)-Метил-1-бензил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли метил(2R,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат (12 г, 83 ммоль) и DCM (150 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (33,3 г, 330 ммоль) и бензилбромид (17 г, 99 ммоль) при комнатной температуре, а затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (9,2 г, 42%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 216,1; полученное m/z - 217,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (2R,4S)-Метил-1-бензил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли (2R,4S)-метил-1-бензил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат (9,2 г, 39 ммоль), DCM (200 мл), триэтиламин (7,90 г, 7,82 ммоль), TBSCl (7,07 г, 47,0 ммоль) и DMAP (48 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч., охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (13 г, 40%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>Si, 349,2; m/z по результатам анализа: 350,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. (2R,4S)-1-Бензил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-метанол. В круглодонную колбу добавляли (2R,4S)-метил-1-бензил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилат (13 г, 37 ммоль), THF (50 мл) и LiBH<sub>4</sub> (2,0 г, 93 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали еще 16 ч при к.т. Реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (6 г, 50%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Si, 321,2; m/z по результатам анализа: 322,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. (3S,5S)-1-Бензил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-3-ол. В круглодонную колбу добавляли ((2R,4S)-1-бензил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метанол (6,0 г, 19 ммоль), THF (20 мл) и триэтиламин (5,7 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к ней добавляли TFAA (5,9 г, 28 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры с прохождением реакции в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (3 г, 50%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Si, 321,2.1; m/z по результатам анализа: 322,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия E. (3S,5S)-5-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-3-ол. В круглодонную колбу добавляли (3S,5S)-1-бензил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-3-ол (3,0 г, 9,3 ммоль), EtOH (20 мл) и Pd/C (10% на активированном угле, 600 мг). К реакционной смеси добавляли H<sub>2</sub> и обеспечивали реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения (2,4 г, количественно) в виде желтого масла.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{25}NO_2Si$ , 231,2;  $m/z$  по результатам анализа: 232,2  $[M+H]^+$ .

Стадия F. трет-Бутил (3S,5S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли (3S,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-3-ол (2,4 г, 10 ммоль), DCM (20 мл), триэтиламин (2,1 г, 21 ммоль) и  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (2,7 г, 12 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (3,3 г, 96%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{33}NO_4Si$ , 331,2;  $m/z$  по результатам анализа: 332,1  $[M+H]^+$ .

Стадия G. трет-Бутил (3S,5S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу помещали трет-бутил(3S,5S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (3,3 г, 10 ммоль), DCM (20 мл), триэтиламин (3 г, 29 ммоль) и  $\text{MsCl}$  (1,7 г, 14,5 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры с прохождением реакции в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили над насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (4 г, 98%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{35}NO_6SSi$ , 409,2;  $m/z$  по результатам анализа: 410,1  $[M+H]^+$ .

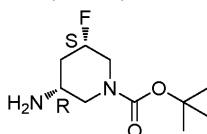
Этап H: (3R,5S)-трет-Бутил-3-азидо-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли трет-бутил(3S,5S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (3,6 г, 8,8 ммоль), DMF (20 мл) и  $\text{NaN}_3$  (1,7 г, 26 ммоль) при комнатной температуре. Обеспечивали реакцию реакционной смеси при  $70^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (3,0 г, 96%) в виде желтого масла.

Стадия I. (3R,5S)-трет-Бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли (3R,5S)-трет-бутил 3-азидо-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 8,4 ммоль), THF (10 мл) и TBAF (1 М раствор, 10 мл, 10 ммоль) последовательно при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры с прохождением реакции в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды, экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и концентрировали досуха и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (1,4 г, 69%) в виде желтого масла. Масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{18}N_4O_3$ , 242,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89-3,62 (м, 3H), 3,58-3,31 (м, 1H), 3,08-3,88 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,64-1,51 (м, 1H), 1,42 (с, 9H).

Стадия J. (3R,5S)-трет-Бутил-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. Смесь (3R,5S)-трет-бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,06 ммоль), Pd/C (10% на активированном угле, 200 мг) и MeOH (5 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Без дополнительной очистки (407 мг, выход 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{20}N_2O_3$ , 216,1;  $m/z$  по результатам анализа: 217,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 3. трет-Бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат.



Стадия A. (3R,5R)-трет-Бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных на стадиях A-I промежуточного соединения 2 с применением метил (2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата вместо метил (2R,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата на стадии A.

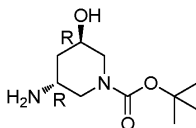
Стадия B. (3R,5S)-трет-Бутил-3-азидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору (3R,5S)-трет-бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,2 ммоль) в сухом DCM (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  медленно добавляли DAST (1,2 г, 7,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , отделяли органический слой, промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (660 мг, выход 44%).  $C_{10}H_{17}FN_4O_2$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,80 (д,  $J=46,5$  Гц, 1H), 4,32-3,95 (м, 1H), 3,95-3,71 (м, 2H), 3,39-2,63 (м, 2H), 2,41-2,12 (м, 1H), 1,86-1,57 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия C. (3R,5S)-трет-Бутил-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору (3R,5S)-трет-бутил-3-азидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 2,7 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C

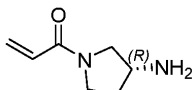
(10% Pd на C, 130 мг) и перемешивали смесь в атмосфере H<sub>2</sub> в течение ночи при комнатной температуре, затем отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (450 мг, выход 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 218,1; m/z по результатам анализа: 219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4. трет-Бутил (3R,5R)-3-амино-5-гидроксиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 2, стадии А-Ж и с применением (2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты вместо метил (2R,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 216,1; m/z по результатам анализа: 217,1 [M+H]<sup>+</sup>.

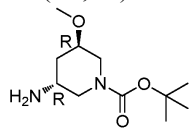
Промежуточное соединение 5. 1-[(3R)-3-Аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он.



Раствор трет-бутил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (5,0 г, 27 ммоль) и DIEA (4,156 г, 32,21 ммоль) в DCM (60 мл) охлаждали до 0°C и добавляли порциями проп-2-еноилхлорид (2,43 г, 26,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением чистого продукта, который растворяли в концентрированной HCl (30 мл) и MeOH (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч.

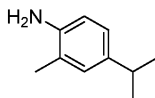
Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого масла (3,98 г, выход 83,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, 140,1; m/z по результатам анализа: 141,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6. трет-Бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя способ 2, стадии А-Ж с применением (1R,3S)-3-гидроксициклопентанкарбоновую кислоту вместо метил-(2R,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата на стадии А, и на стадии Ж сначала образуется метиловый эфир с последующим восстановлением для получения трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-гидроксиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 216,1; m/z по результатам анализа: 217,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 7. 4-Изопропил-2-метил-анилин.



К раствору 4-иод-2-метил-анилина (4,0 г, 17 ммоль) и Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 мг, 0,17 ммоль) в THF (50 мл) добавляли хлорид изопропилмагния (25,5 мл, 51,0 ммоль) при -78°C и проводили реакцию с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (320 мг, 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N, 149,1; m/z по результатам анализа: 150,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 8. Бензофуран-7-ол.

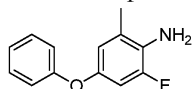


Стадия А. 7-Метоксибензофуран. В круглодонную колбу добавляли 7-метокси-2-бензофуран-2-карбоновую кислоту (5,0 г, 0,026 моль), медь (0,2 г, 3 ммоль) и хиолин (30 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь отфильтровывали через целит и промывали с помощью EtOAc, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (2,45 г, выход 64%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 148,1; m/z по результатам анализа: 149,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. Бензофуран-7-ол. В круглодонную колбу, содержащую 7-метоксибензофуран (2,45 г, 16,5 ммоль) и безводный DCM (25 мл), осторожно добавляли раствор трибромида бора в DCM (1 М, 33 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при ком-

натной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (1,23 г, выход 55%) в виде светло-коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 134,0,1; m/z по результатам анализа: 135,1 [M+H]<sup>+</sup>.

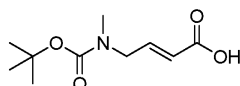
Промежуточное соединение 9. 2-Фтор-6-метил-4-феноксанилин.



Стадия А. 4-Бром-2-фтор-6-метиланилин. В круглодонную колбу добавляли 2-фтор-6-метиланилин (7 г, 56 ммоль) и безводный DMF (100 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, помещали в атмосферу азота и обрабатывали N-бромсукцинимидом (10 г, 56 ммоль). Обеспечивали нагревание реакции до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в водный раствор на основе разбавленного солевого раствора и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали разбавленным солевым раствором (3×), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через подушку из кремнезема и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (6,84 г, выход 60%) в виде желтой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrFN, 203,0; m/z по результатам анализа: 204 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 2-Фтор-6-метил-4-феноксанилин. Смесь 4-бром-2-фтор-6-метиланилина (4,73 г, 23 ммоль), фенола (4,4 г, 48 ммоль), 1-бутилимидазола (1,4 г, 11 ммоль), CuCl (230 мг, 2,3 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 г, 47 ммоль) дегазировали и нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO с применением MeOH/H<sub>2</sub>O в качестве элюента, чтобы получить указанное в названии соединение в виде коричневого масла (2,23 г, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FNO, 217,1; m/z по результатам анализа: 218 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 10. (Е)-4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновая кислота.



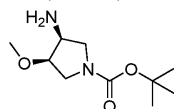
Стадия А. Метил-(Е)-4-(метиламино)бут-2-еноат. К раствору метил-(Е)-4-бромбут-2-еноата (1,79 г, 10 ммоль) в THF (3 мл) добавляли метиламин (0,776 г, 25,0 ммоль) при -20°C в течение 30 мин и затем перемешивали при -5°C в течение 2 ч, отфильтровывали и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде коричневого масла (0,96 г, 74%), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. Метил-(Е)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еноат. К раствору метил-(Е)-4-(метиламино)бут-2-еноата (0,96 г, 7,4 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,58 г, 14,9 ммоль) в THF (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Boc<sub>2</sub>O (3,24 г, 14,9 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч.

Смесь разбавляли с помощью DCM, несколько раз промывали раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (0,68 г, выход 40%).

Стадия С. (Е)-4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновая кислота. К раствору метил-(Е)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еноата (0,68 г, 3,0 ммоль) в THF (15 мл) и воде (15 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,498 г, 11,9 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. pH смеси доводили до около 2, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде светло-желтой жидкости (0,41 г, выход 64%), которое применяли непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, 229,1; m/z по результатам анализа: 130,0 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

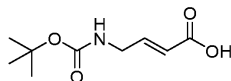
Промежуточное соединение 11. трет-Бутил (3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат.



Смесь трет-бутил(3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,47 ммоль), фталевого ангидрида (439 мг, 2,97 ммоль), триэтиламина (500 мг, 4,94 ммоль) и DMAP (60 мг, 0,49 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения в виде белого твердого вещества. Этот материал вступал в реакцию с Ag<sub>2</sub>O (1,142 г, 4,944 ммоль) в MeI (10 мл), его перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения в виде белого твердого вещества. Раствор данного материала и NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1 мл, 85%) в EtOH (5 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и

удаляли растворитель с получением указанного в названии соединения в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки в следующей реакции.

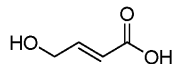
Промежуточное соединение 12. (Е)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)бут-2-еновая кислота.



Стадия А. (Е)-4-аминобут-2-еновая кислота В круглодонную колбу добавляли (Е)-4-бромбут-2-еновую кислоту (1 г, 6 ммоль) и водный раствор аммиака (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (0,61 г, 100%), которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия В. (Е)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)бут-2-еновая кислота. В круглодонную колбу, содержащую раствор (Е)-4-аминобут-2-еновой кислоты (0,61 г, 6 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 г, 12 ммоль), THF (15 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл) добавляли Вос<sub>2</sub>O (2,6 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc и доводили pH водного слоя до 2 с помощью 1 М HCl. Кислый водный слой экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором (3×), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (0,24 г, выход 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>; 201,1; m/z по результатам анализа: 102 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 13. (Е)-4-Гидроксидебут-2-еновая кислота.

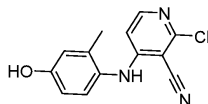


Стадия А. Этил-(Е)-4-бромбут-2-еноат. В круглодонную колбу, содержащую этил-(2Е)-бут-2-еноат (10,9 г, 87,6 ммоль) и CCl<sub>4</sub> (100 мл), добавляли NBS (17 г, 96 ммоль) и AIBN (4,3 г, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и экстрагировали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой и раствором соли. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали досуха с получением указанного в названии соединения (7,5 г, выход 44%) в виде масла.

Стадия В. (Е)-4-Гидроксидебут-2-еновая кислота. В круглодонную колбу добавляли этил-(Е)-4-бромбут-2-еноат (2 г, 10 ммоль), KOH (1,2 г, 21 ммоль) и воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, затем подкисляли 1 М HCl и экстрагировали смесью EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (560 мг, выход 53%) в виде коричневого масла.

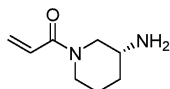
Промежуточное соединение 14. 2-Хлор-4-(4-гидрокси-2-метиланилин)пиридин-3-карбонитрил.



Стадия А. 2-Хлор-4-[4-метокси-2-метиланилин]пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-иодпиридин-3-карбонитрил (1,7 г, 6,4 ммоль), 4-метокси-2-метиланилин (880 мг, 6,4 ммоль), DPEPhos [бис-(2-дифенилфосфинофениловый)эфир] (690 мг, 1,3 ммоль), ацетат палладия (II) (145 мг, 0,646 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,7 г, 0,017 ммоль) и диоксана (15 мл). Реакционную смесь дегазировали и нагревали до 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (1,1 г, выход 63%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O, 273,1; m/z по результатам анализа: 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 2-Хлор-4-(4-гидрокси-2-метиланилин)пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу, содержащую раствор 2-хлор-4-(4-метокси-2-метиланилино)пиридин-3-карбонила (1,1 г, 4 ммоль) в безводном DCM (15 мл), осторожно добавляли раствор трибромида бора в DCM (1 М, 4 мл, 4 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали этиловым эфиром и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (900 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O, 259,1; m/z по результатам анализа: 260,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 15. 1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он.



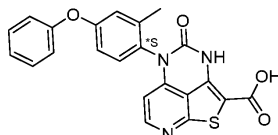
Стадия А. (R)-трет-Бутил (1-акрилоилпиперидин-3-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (2 г, 10 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли триэтиламин (5 г, 50 ммоль) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. Медленно добавляли проп-2-еноилхлорид (2,7 г, 30 ммоль) и перемешивали



в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали H<sub>2</sub>O и DCM, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

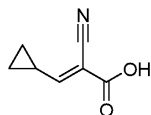
Стадия В. 1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он. (R)-трет-Бутил(1-акрилоилпиперидин-3-ил)карбамат (со стадии А) растворяли в MeOH и концентрировали досуха. Добавляли концентрированную водную HCl и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 154,1; m/z по результатам анализа: 155,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 16. 5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



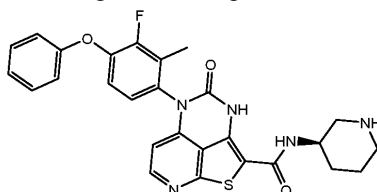
Указанное в названии соединение получали применяя способ 1, стадия А-F в примере 1 (в том числе стадию А хирального разделения для получения атропоизомера *\*S*). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 417,1; m/z по результатам анализа: 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 17. (E)-2-Циано-3-циклопропилпроп-2-еновая кислота.



Раствор циануксусной кислоты (1,34 г, 15,7 ммоль), циклопропанкарбоксальдегида (1,0 мл, 13 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (101 мг, 1,31 ммоль) и HOAc (10 мл) в круглодонной колбе на 50 мл, снабженной мешалником в атмосфере N<sub>2</sub> нагревали на песчаной бане, установленной на 110°C. Реакцию проводили до тех пор, пока LCMS и ТСХ не показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали досуха и к белому твердому веществу добавляли воду (20 мл). Эту смесь концентрировали в сухом состоянии и повторяли еще один раз. Добавляли воду и отфильтровывали осадок с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (1,3 г, выход 72%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>, 137,0; m/z по результатам анализа: 138,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 18. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Бром-3-фтор-1-нитро-4-феноксифенол. К смеси 2-бром-3,4-дифтор-1-нитробензола (15,8 г, 66,4 ммоль) и карбоната калия (18,3 г, 132,8 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли фенол (6,25 г, 66,4 ммоль) с последующим перемешиванием при 80°C в течение ночи. Указанное в названии соединение собирали путем добавления воды к реакционной смеси и отфильтровывали для выделения желтого твердого вещества (18 г, 87%).

Стадия В. 2-Фтор-3-метил-4-нитро-1-феноксифенол.

Диметилцинк в виде 2 М раствора в толуоле (80,1 мл, 96,1 ммоль) медленно добавляли к смеси 2-бром-3-фтор-1-нитро-4-феноксифенола (10 г, 32,0 ммоль) и палладий-(дифенилфосфиноферроцен)-дихлорид-метилдихлорида (1,33 г, 1,60 ммоль) в диоксане (200 мл) при 40°C. Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляли метанол, а затем насыщенный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/этилацетат, 9/1), чтобы получить неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества, которое перенесли на следующую стадию без определения выхода.

Стадия С. 3-Фтор-2-метил-4-феноксифениламин. Порошок железа (4,5 г, 80,6 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (4,5 г, 84,1 ммоль) добавляли порциями к раствору 2-фтор-3-метил-4-нитро-1-феноксифенола (продукт со стадии В) в EtOH (60 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) при комнатной температуре. Полученную коричневую суспензию перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (силикагель, PE/этилацетат, 10/1) с получением указан-

ного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (2,42 г, 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{12}FNO$ , 217,1;  $m/z$  по результатам анализа: 217,9  $[M+H]^+$ .

Стадия D. 2-Хлор-4-((3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)амино)никотинитрил. Смесь 3-фтор-2-метил-4-феноксанилина (2,4 г, 11,0 ммоль), 2-хлор-4-иодникотинитрила (2,9 г, 11,0 ммоль), DPEPhos (1,19 г, 2,2 ммоль),  $Pd(AcO)_2$  (247,5 мг, 1,1 ммоль),  $K_3PO_4$  (4,68 г, 22,1 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере  $N_2$  в течение 4 ч, затем концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографим (силикагель, PE/этилацетат, 10/1) с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. (3,9 г, 99,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}ClFN_3O$ , 353,1;  $m/z$  по результатам анализа: 354,0  $[M+H]^+$ .

Стадия E. Метил-3-амино-4-((3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. Смесь 2-хлор-4-((3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)амино)никотинитрила (3,9 г, 11,0 ммоль), метил-2-меркаптоацетата (2,3 г, 22,0 ммоль) и  $NaOMe$  (1,17 г, 22,0 ммоль) в  $MeOH$  (30 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Осадок собирали фильтрованием, высушивали под вакуумом с получением указанного в названии соединения без очистки. (3,2 г, 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}FN_3O_3S$ , 423,1;  $m/z$  по результатам анализа: 524,0  $[M+H]^+$ .

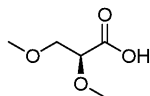
Стадия F. Метил 5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. CDI (4,9 г, 30,2 ммоль) и  $Et_3N$  (0,5 мл) добавляли к суспензии Метил-3-амино-4-((3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (3,2 г, 7,56 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч, затем концентрировали и промывали  $MeOH$  с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. (3,0 г, 99%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{16}FN_3O_4S$ , 449,4;  $m/z$  по результатам анализа: 449,9  $[M+H]^+$ .

Стадия G. 5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.

Смесь метил-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (3,0 г, 6,68 ммоль) в  $MeOH/THF/H_2O$  (30/30/25 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (1,4 г, 33,4 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Удаляли растворитель и подкисляли с помощью  $IN HCl$ . Указанное в названии соединение собирали фильтрованием с получением желтовато-коричневого твердого вещества. (2,6 г, 90%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{14}FN_3O_4S$ , 435,4;  $m/z$  по результатам анализа: 435,9  $[M+H]^+$ .

Этап H: (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь соединения 5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (650 мг, 1,49 ммоль), трет-бутил(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (598,03 мг, 2,99 ммоль),  $Et_3N$  (301,6 мг, 2,99 ммоль) и  $NATU$  (1,13 г, 2,99 ммоль) в  $DMF$  (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и выделяли осадок фильтрованием с получением бледно-желтого твердого вещества. Промежуточное соединение растворяли в  $MeOH$  (8 мл) и добавляли насыщенный водный  $HCl$  (8 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин, а затем удаляли растворитель, получая указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества без дополнительной очистки (680 мг, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ , 517,2;  $m/z$  по результатам анализа: 518,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 19. (S)-2,3-Диметоксипропановая кислота.

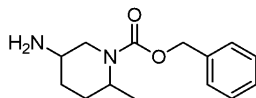


Стадия A. Метил-(S)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат. К раствору метил-(S)-оксиран-2-карбоксилата (1 г, 9,80 ммоль) в метаноле (0,48 мл) добавляли трифторметансульфонат магния (790 мг, 2,45 ммоль) при комнатной температуре и нагревали до 40°C в течение 16 ч. Отфильтровывали и промывали с помощью DCM с последующим концентрированием, получая указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (1,0 г, выход 76%).

Стадия B. Метил-(S)-2,3-диметоксипропаноат. Смесь Метил-(S)-2-гидрокси-3-метоксипропаноата (900 мг, 6,7 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали метилиодидом (1,90 г, 13,4 ммоль) и оксидом серебра (2,32 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Отфильтровывали и промывали с помощью DCM с последующим концентрированием, получая указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (400 мг, 2,7 ммоль, выход 40%).

Стадия C. (S)-2,3-Диметоксипропановая кислота. Смесь метил-(S)-2,3-диметоксипропаноата (400 мг, 2,7 ммоль) и гидрата гидроксида лития (454 мг, 11 ммоль) в DME (4 мл) и воды (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Доводили pH до <7, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла без дальнейшей очистки или определения выхода.

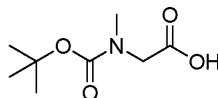
Промежуточное соединение 20. Бензил-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.



Стадия А. Бензил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил(6-метилпиперидин-3-ил)карбамата (900 мг, 4,2 ммоль) в DCM добавляли триэтиламин (848 мг, 8,4 ммоль) и бензоилхлорид (1,07 г, 6,3 ммоль), который оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали до получения указанного в названии соединения без дополнительной очистки (900 мг, выход 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{28}N_2O_4$ , 348,2; m/z по результатам анализа: 349,1  $[M+H]^+$ .

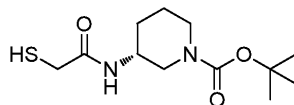
Стадия В. Бензил-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. К смеси бензил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,58 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 1 М HCl в метаноле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали до получения указанного в названии соединения без дополнительной очистки (600 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{19}NO_2$ , 233,1; m/z по результатам анализа: 234,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 21. 2-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]уксусная кислота.



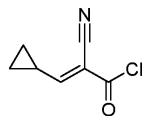
Гидрид натрия (6,85 г, 171 ммоль) добавляли к смеси (трет-бутоксикарбонил)глицина (10 г, 57,1 ммоль) и метилиодида (75 г, 528 ммоль) в THF (600 мл) при 0°C. Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли воду (300 мл) и экстрагировали смесь в этилацетат (2×500 мл). Водный слой подкисляли pH 3 посредством 1 М HCl экстрагированного этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), высушивали ( $MgSO_4$ ), отфильтровывали и концентрировали с получением указанного в названии соединения в виде масла (10 г, 91%).

Промежуточное соединение 22. трет-Бутил-(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат.



В 20 мл колбу для работы в микроволновой печи загружали (R)-1-бок-3-аминопиперидин (5,0 г, 25 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и трижды снова заполняли аргоном. Метил-2-меркаптоацетат (6,7 мл, 170 ммоль) добавляли посредством шприца одной порцией и нагревали до 150°C на масляной бане. Через 1 ч 35 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением бесцветного масла (6,15 г, 90%).

Промежуточное соединение 23. (E)-2-Циано-3-циклопропилпроп-2-еноилхлорид.

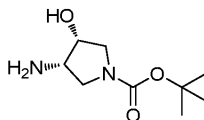


Стадия А. (E)-2-Циано-3-циклопропилакриловая кислота.

Объединяли цианоуксусную кислоту (1,34 г, 15,7 ммоль), циклопропианкарбоксияльдегид (1,0 мл, 13 ммоль), ацетат аммония (101 мг, 13,1 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и нагревали на песчаной бане, установленной на 110°C, в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и суспендировали в воде (20 мл). Указанное в названии соединение изолировали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с образованием соединения, указанного в названии (1,3 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В. (E)-2-Циано-3-циклопропилпроп-2-еноилхлорид. К суспензии (E)-2-циано-3-циклопропилакриловой кислоты (72,3 мг, 0,527 ммоль) в  $CDCl_3$  (5,2 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпропиламин (0,084 мл, 1,01 г/мл, 0,635 ммоль). Полученный прозрачный бесцветный раствор перемешивали в течение 5 мин перед непосредственным применением в последующих реакциях.

Промежуточное соединение 24. трет-Бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат.



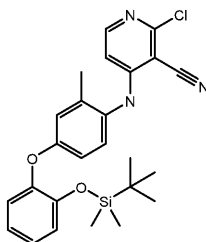
Стадия А. (3S,4R)-трет-Бутил-3-азидо-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат. Раствор метансульфонилхлорида (11,66 г, 101,8 ммоль) в DCM добавляли к смеси трет-

бутил-(3R,4R)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (26,9 г, 84,8 ммоль) и триэтиламина (16,6 мл, 119 ммоль) в DCM по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток и азид натрия (11,2 г, 170 ммоль) в DMF нагревали при 120°C в течение 13 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали смесь с помощью толуола. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (13,5 г, выход 47%).

Стадия В. трет-Бутил (3S,4R)-3-амино-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-пирролидин-1-карбоксилат. Раствор (3S,4R)-трет-бутил-3-азидо-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (13,5 г, 39,4 ммоль) и Pd/C (10% на угле, 400 мг, 0,376 ммоль) в этаноле (150 мл) гидрировали в атмосфере H<sub>2</sub>-газа в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали над целитом и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (12,36 г, выход 99,08%).

Стадия С. трет-Бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил(3S,4R)-3-амино-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-пирролидин-1-карбоксилата (12,15 г, 38,39 ммоль) в THF добавляли TBAF (52,2 мл, 52,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли воду и EtOAc. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой и солевым раствором несколько раз. Водный слой несколько раз экстрагировали с помощью хлороформа. NaCl добавляли к водному слою и снова экстрагировали хлороформом. Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (7,8 г, выход 100%).

Промежуточное соединение 25. 4-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)амино)-2-хлорникотинитрил.



Стадия А. 2-(3-Метил-4-нитрофенокси)фенол. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 27, стадия А с применением.

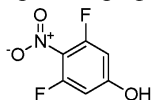
Стадия В. трет-Бутилдиметил (2-(3-метил-4-нитрофенокси)фенокси)силан.

К раствору 2-(3-метил-4-нитрофенокси)фенола (4,90 г, 20 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (3,03 г, 30 ммоль) и TBSCl (3,31 г, 22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь диспергировали между DCM и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой собирали, конденсировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с элюированием PE/EA и с получением указанного в названии соединения (4,10 г, выход 57%).

Стадия С. 4-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)амино)-2-хлорникотинитрил. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 27, стадии В-С с применением трет-бутилдиметил(2-(3-метил-4-нитрофенокси)фенокси)силана на стадии В.

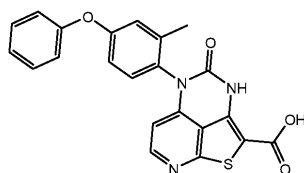
МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 465,2; по результатам анализа, m/z: 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 26. 3,5-Дифтор-4-нитрофенол



К раствору 3,5-дифторфенола (20,45 г, 157,2 ммоль) в DCM (225 мл) добавляли по каплям азотную кислоту (> 90%, 7,86 мл, 157 ммоль) в течение 10 мин. Полученный оранжевый раствор перемешивали на ледяной бане в течение 50 мин. Смесь выливали в воду (200 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали DCM (50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (11,24 мг, выход 40,8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -175,0; m/z по результатам анализа: 174 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 27. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Стадия А. 2-Метил-1-нитро-4-феноксифенил. В круглодонную колбу добавляли фенол (42,5 г, 452 ммоль),  $K_2CO_3$  (125 г, 905 ммоль) и DMF (500 мл). В реакционную смесь добавляли 5-фтор-2-нитротолуол (70,2 г, 452 ммоль) и реакцию перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакцию разбавляли насыщенным  $NH_4Cl$  и экстрагировали с использованием МТБЭ ( $3 \times 400$  мл). Органические слои объединяли, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения (100 г, выход 92%) в виде коричневого масла.

Стадия В. 2-Метил-4-феноксианилин. К раствору 2-метил-1-нитро-4-феноксифенила (100 г, 436 ммоль) в  $EtOH/H_2O$  (соотношение 3:1, 2000 мл) последовательно добавляли  $NH_4Cl$  (117 г, 2180 ммоль) и Fe (97 г, 1700 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем реакцию охлаждали до  $25^\circ C$  и концентрировали досуха. К остатку добавляли воду и  $EtOAc$  и органический слой отделяли, промывали насыщенным  $NaHCO_3$  и насыщенным соевым раствором, высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (82 г, 90% выход).

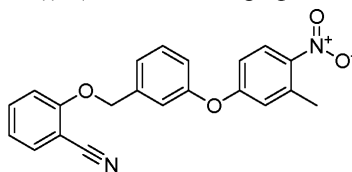
Стадия С. 2-Хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу в атмосфере  $N_2$  добавляли 2-метил-4-феноксианилин (30 г, 150 ммоль), 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонитрил (51,6 г, 195 ммоль) и диоксан (200 мл), затем бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир (DPPEphos) (16 г, 30 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (3,36 г, 15 ммоль) и  $K_3PO_4$  (89 г, 420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре  $100^\circ C$ . Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (32 г, 63% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D. Метил-3-амино-4-(2-метил-4-феноксианилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрил (36 г, 107 ммоль) в  $MeOH$  (150 мл). К данному раствору добавляли  $NaOMe$  (14,5 г, 268 ммоль) в  $MeOH$  (30 мл), затем метил 2-сульфилацетат (23 г, 217 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и желтый осадок отфильтровывали, промывали  $MeOH$  и высушивали с получением указанного в названии соединения (30 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия E. Метил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли метил-3-амино-4-(2-метил-4-феноксианилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (30,6 г, 75,5 ммоль), карбонилдиимидазол (49 г, 300 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Реакцию перемешивали при температуре флегмы в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали досуха и к остатку добавляли  $MeOH$  (200 мл), а образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали с получением указанного в названии соединения (28,1 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (9,2 г, 21 ммоль), лития гидроксид (4,47 г, 106 ммоль), THF (200 мл),  $MeOH$  (200 мл) и воду (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ C$  в течение 15 ч. Смесь концентрировали досуха и разбавляли  $H_2O$ . Регулировали pH до 2 с помощью 1 M  $HCl$  и осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в названии соединения (8,1 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ , 417,1; m/z по результатам анализа: 418,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 28. 2-((3-(3-метил-4-нитрофенокси)бензил)окси)бензонитрил



Стадия А. Стадия А. 3-(3-Метил-4-нитрофенокси)пиридин. 4-фтор-2-метил-1-нитробензол (13 мл, 106,6 ммоль), 3-гидроксибензальдегид (19,8 мл, 162 ммоль) и  $K_2CO_3$  (30,1 г, 217,9 ммоль) растворяли в DMF (123 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь нагревали на песчаной бане при  $110^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 5 ч. Охлаждали, отфильтровывали и экстрагировали в эфире, отделяя от раствора соли. Указанное в названии соединение очищали хроматографией на силикагеле (этилаце-

тат/гексаны с последующим добавлением DCM/метанола) (9,83 г, 36%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{11}NO_4$ , 257,1; m/z по результатам анализа: 258,0 [M+H]<sup>+</sup>.

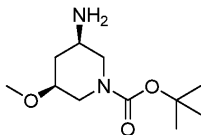
Стадия В. (3-(3-Метил-4-нитрофенокси)фенил)метанол. В скнтилляционный флакон, содержащий 3-(3-метил-4-нитрофенокси)бензальдегид (13 г, 50,5 ммоль), добавляли мешалник и продували сосуд  $N_2$ . Сухой MeOH (125 мл, высушенный над горячими ситами 3А) добавляли посредством шприцевого фильтра и охлаждали суспензию до  $-10^\circ C$ . Боргидрид натрия (1,1 г, 29 ммоль) добавляли одной порцией при перемешивании и давали нагреваться реакционной смеси до комнатной температуры в течение 30 мин. Указанное в названии соединение выделяли экстракцией в этилацетат из раствора насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$  с последующим высушиванием над  $Na_2SO_4$ , фильтрованием и концентрированием. (8,66 г, 66%)  $C_{14}H_{13}NO_4$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,08-8,01 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,55 (с, 3H).

Стадия С. 2-((3-(3-Метил-4-нитрофенокси)бензил)окси)бензонитрил. (3-(3-Метил-4-нитрофенокси)фенил)метанол (8,13 г, 31,4 ммоль), трифенилфосфин (9,97 г, 37,6 ммоль) и DIAD (6,5 мл, 31,4 ммоль) растворили в сухом THF (118 мл) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию охлаждали до  $-10^\circ C$  и добавляли 2-гидроксibenзонитрил (4,5 г, 37,6 ммоль) одной порцией при перемешивании. Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры с последующим нагреванием до  $80^\circ C$  в течение 3 ч,  $40^\circ C$  в течение 33 ч и  $80^\circ C$  в течение 1,5 ч. Концентрировали неочищенную реакционную смесь на силикагеле и элюировали через пробку силикагеля в крупнопористой воронке с помощью этилацетата/гексана, 4/1 с получением указанного в названии соединения. (8,65 г, 77%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}N_2O_4$ , 360,1; m/z по результатам анализа: 361,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,53-7,41 (м, 1H), 7,41-7,29 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,14-7,01 (м, 2H), 6,99-6,85 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).

Промежуточное соединение 29. трет-Бутил (3R,5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат.



Стадия А. (3R,5S)-трет-Бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 2, стадии А-Ж. Масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{18}N_4O_3$ , 242,1,1.

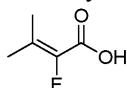
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): δ 3,85-3,68 (м, 3H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,16-3,00 (м, 2H), 2,38-2,07 (м, 3H), 1,65-1,59 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия В. трет-Бутил (3R,5S)-3-азидо-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат. Раствор (3R,5S)-трет-бутил-3-азидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,83 ммоль) и  $Ag_2O$  (152 мг, 1,24 ммоль) в  $CH_3I$  (4 мл) подвергали взаимодействию при  $60^\circ C$  в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (200 мг, 95%). Масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{20}N_4O_3$ , 256,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): δ 4,39-4,00 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,68-2,31 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,37-1,29 (м, 1H).

Стадия С. трет-Бутил (3R,5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат. Раствор трет-бутил(3R,5S)-3-азидо-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,78 ммоль) и Pd/C (10% на углероде, 20 мг) в MeOH (10 мл) подвергали реакции при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере  $H_2$ . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (170 мг, 95%), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{22}N_2O_3$ , 230,30; m/z по результатам анализа: 231,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 30. 2-Фтор-3-метилбут-2-еновая кислота.



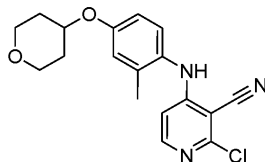
Стадия А. Этил-2-диэтоксифосфорил-2-фторацетат. Этил-2-бром-2-фторацетат (5,0 г, 27 ммоль) добавляли к триэтилфосфиту (13 мл) и нагревали при  $130^\circ C$  в течение 23 ч. Полученную смесь дистиллировали при низком давлении (1,4 мбар,  $75-110^\circ C$ ) с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого масла (6,0 г, 92%).

Стадия В. Этил-2-фтор-3-метилбут-2-еноат. В сухую 250 мл двухгорлую круглодонную колбу, которую продували  $N_2$ , добавляли этил-2-диэтоксифосфорил-2-фторацетат (500 мг, 2,07 ммоль). Добавляли безводный THF (20 мл) и охлаждали реакционную смесь до  $-70^\circ C$ , затем добавляли по каплям BuLi (2,5 М в гексане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-70^\circ C$ , затем добавляли ацетон (1 мл) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным  $Na_2CO_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в названии

соединения в виде коричневого масла (266 мг, 88,1% выход).

Стадия С. 2-Фтор-3-метилбут-2-еновая кислота. К раствору этил-2-фтор-3-метилбут-2-еноата (266 мг, 1,82 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (291,3 мг, 7,281 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при 60°C. Раствор подкисляли 2 М HCl до pH 2 и экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (181 мг, 84%).

Промежуточное соединение 31. 2-Хлор-4-(2-метил-4-тетрагидропиран-4-илоксианилино)пиридин-3-карбонитрил.



Стадия А. Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил метансульфонат. К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (2 г, 20 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли DIEA (3 г, 23,5 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,46 г, 21,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали в DCM. Органический слой выделяли, промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения. (3,72 мг, количественный).

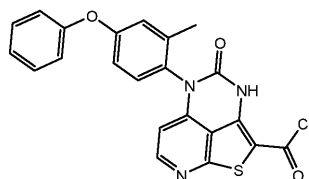
Стадия В. 4-(3-Метил-4-нитрофенокси)тетрагидро-2Н-пиран. Тетрагидро-2Н-пиран-4-илметансульфонат (3,53 г, 19,6 ммоль) растворяли в DMF (40 мл), с последующим добавлением Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,57 г, 29,4 ммоль) и 3-метил-4-нитрофенола (3 г, 19,6 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и экстрагировали в ЭА.

Объединенные органические слои промывали раствором соли и концентрировали, затем очищали хроматографией с DCM/MeOH, чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества. (2,87 г, 62%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>, 237,1; m/z по результатам анализа: 238,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 2-Метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)анилин. 4-(3-метил-4-нитрофенокси)тетрагидро-2Н-пиран (1,1 г, 4,6 ммоль) обрабатывали палладиевым катализатором на углеродном носителе (25 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (20 мл) с положительным давлением газообразного водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. Указанное в названии соединение выделяли после фильтрации через слой целита и концентрирования с получением коричневого твердого вещества. (0,81 г, 84%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, 207,1; m/z по результатам анализа: 208,1 [M+H]<sup>+</sup>.

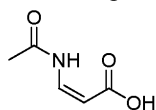
Стадия D. 2-Хлор-4-(2-метил-4-тетрагидропиран-4-илоксианилино)пиридин-3-карбонитрил. 2-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)анилин (0,81 г, 3,9 ммоль), 2-хлор-4-иодникотинонитрил (1,3 г, 5,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,54 г, 7,8 ммоль), DPEPhos (0,42 г, 0,8 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (87,5 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Указанное в названии соединение очищали флэш-хроматографией (PE/EA) с получением желтого твердого вещества. (1,03 г, 80%) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 343,1; m/z по результатам анализа: 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 32. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) (500 мг, 1,2 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли 2-капли DMF и охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли оксалилдихлорид (762 мг, 6 ммоль) и его перемешивали при 40°C в течение ночи, концентрировали досуха и применяли остаток на следующей стадии без дополнительной очистки и без определения выхода.

Промежуточное соединение 33. (Z)-3-Ацетамидопроп-2-еновая кислота.

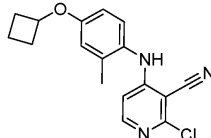


Стадия А. Этил (Z)-3-ацетамидопроп-2-еноат. К раствору этилпроп-2-иноата (1,246 г, 12,70 ммоль), ацетамида (500 мг, 8,5 ммоль), TFA (4,8 г, 42 ммоль) и NaOAc (1,46 г, 16,9 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (95 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали при

70°C в течение ночи, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде масла (470 мг, 35% выхода).

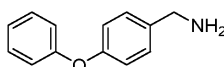
Стадия В. (Z)-3-Ацетамидопроп-2-еновая кислота. Раствор этил-(Z)-3-ацетамидопроп-2-еноата и LiOH·H<sub>2</sub>O в THF/H<sub>2</sub>O (1/1) перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем раствор подкисляли 1 М HCl и экстрагировали EtOAc, объединяли органические слои и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 34. 2-Хлор-4-((4-циклобутокси-2-метилфенил)амино)никотинитрил.



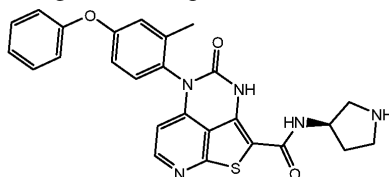
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-С в примере 1 и использовали 3-метил-4-нитро-фенол и бромциклобутан вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуол на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O, 313,1; m/z по результатам анализа: 314,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 35. (4-Феноксифенил)метанамин.



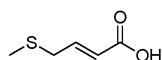
Раствор 4-феноксифенальдегида (2,0 г, 10 ммоль), гидрохлорида гидроксилamina (700 мг, 10 ммоль), EtOH (20 мл) и воды (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 10 N HCl (1 мл) и Pd/C (10% на угле, 320 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,5 г, выход 75%).

Промежуточное соединение 36. (R)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-Н (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) в примере 1 и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминоциклопентанкарбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 485,2; m/z по результатам анализа: 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

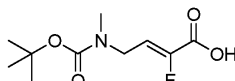
Промежуточное соединение 37. (E)-4-Метилсульфанилбут-2-еновая кислота.



Стадия А. Метил (E)-4-метилсульфанилбут-2-еноат. К раствору метил-(E)-4-бромбут-2-еноата (1,507 г, 8,418 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли 15% водный раствор NaSMe (0,59 г, 8,4 ммоль) в воде (4 мл) при -40°C. Полученную смесь нагревали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь диспергировали между EtOAc и водой, органический слой собирали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (1,231 г, выход 100,0%) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. (E)-4-Метилсульфанилбут-2-еновая кислота. Раствор метил-(E)-4-метилсульфанилбут-2-еноата (1,231 г, 8,418 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (1,413 г, 33,67 ммоль) в THF (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь доводили до pH 3 с применением 1 М водного раствора HCl и диспергировали между EtOAc и водой. Органический слой собирали и концентрировали досуха для получения указанного в заголовке соединения (0,556 г, выход 50,0%), которое затем применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 38. (Z)-4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновая кислота.



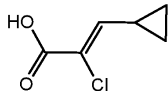
Стадия А. Этил-2-диэтоксифосфорил-2-фтор-ацетат. Раствор этил-2-бром-2-фторацетата (5,0 г, 27 ммоль) добавляли к триэтилфосфиту (13 мл) и нагревали до 130°C в течение 23 ч. Полученную смесь дистиллировали при низком давлении (1,4 мбар, 75-110°C) с получением указанного в названии соеди-



нения в виде желтоватого масла (6,0 г, 92%).

Стадия В. (Z)-4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновая кислота. Этил-2-(диэтоксифосфорил)-2-фторацетат (2,0 г, 8,3 ммоль) помещали в THF (5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Затем добавляли NaN (198 мг, 8,26 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат (0,579 г, 3,34 ммоль) и давали реакционной смеси нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением DCM и воды. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток растворяли в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) и добавляли NaOH (1,321 г, 33,03 ммоль) и подвергали реакции в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь подкисляли 2 М раствора HCl до pH ~ 2 и экстрагировали DCM. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (500 мг, 26%).

Промежуточное соединение 39. (E/Z)-2-Хлор-3-циклопропил-проп-2-еновая кислота.



Стадия А. Этил-2,2-дихлор-2-диэтоксифосфорил-ацетат.

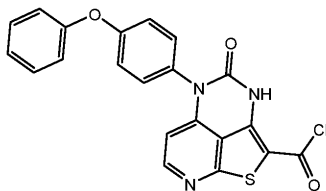
Раствор 5% гипохлорита натрия (185 мл) доводили до pH 7,1 с помощью 3 N HCl (10 мл) и добавляли по каплям этил-2-диэтоксифосфорилацетат (5,60 г, 25,0 ммоль) при 0°C при энергичном перемешивании в течение 30 мин. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и экстрагировали гексаном. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (0,86 г, выход 12%).

Стадия В. Этил-2-хлор-2-диэтоксифосфорил-ацетат. Раствор этил-2,2-дихлор-2-диэтоксифосфорилацетата (0,86 г, 2,9 ммоль) в EtOH (6 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли раствор сульфата натрия (0,74 г, 5,9 ммоль) в воде (20 мл) со скоростью, при которой температуру можно было поддерживать около 15°C. После завершения добавления мутный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин перед экстракцией хлороформом (4×15 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (0,47 г, выход 62%).

Стадия С. Этил-(E/Z)-2-хлор-3-циклопропил-проп-2-еноат. К раствору NaN (60% в масле, 87 мг, 3,6 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям этил-2-хлор-2-диэтоксифосфорилацетат (0,47 г, 1,8 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли циклопропанкарбальдегид (127 мг, 1,82 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc, промывали раствором соли, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (0,24 г, выход 76%).

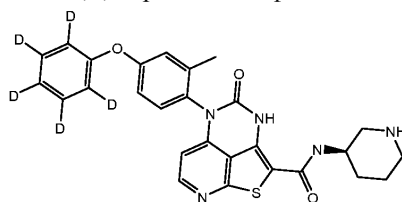
Стадия D. (E/Z)-2-Хлор-3-циклопропил-проп-2-еновая кислота. К раствору этил (E/Z)-2-хлор-3-циклопропил-проп-2-еноата (0,24 г, 1,4 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) добавляли KOH (0,385 г, 6,87 ммоль) и перемешивали смесь при температуре 60°C в течение 2 ч. pH смеси доводили до около 2, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,13 г, выход 65%), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Промежуточное соединение 40. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид.



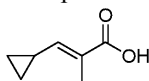
В 50-мл колбу с магнитным мешалником добавляли 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 58) (1,0 г, 2,5 ммоль) и тионилхлорид (10,0 мл, 137 ммоль) и нагревали на песочной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и добавляли DCM, концентрировали реакционную смесь досуха, получая указанное в названии соединение (1,046 г, выход 100,0%), которое применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 41. (R)-5-(2-Метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1, и с применением 2,3,4,5,6-пентадейтериофенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G.

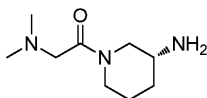
Промежуточное соединение 42. (E)-3-Циклопропил-2-метил-проп-2-еновая кислота.



Стадия А. Этил-(E/Z)-3-циклопропил-2-метил-проп-2-еноат. Раствор этил-2-диэтоксифосфорилпропаноата (2,38 г, 10,0 ммоль) в THF (30 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям n-BuLi (2,4 N, 4,58 мл) и перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли циклопропанкарбальдегид (0,70 г, 10 ммоль) и перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (1,13 г, выход 73,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ , 154,1; m/z по результатам анализа: 155,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (E)-3-Циклопропил-2-метил-проп-2-еновая кислота. К раствору этил (E)-3-циклопропил-2-метил-проп-2-еноата (1,13 г, 7,33 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (15 мл) добавляли KOH (2,056 г, 36,64 ммоль) и смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. pH смеси доводили до около 2, затем экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,77 г, выход 83%), которое применяли непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ , 126,1; m/z по результатам анализа: 127,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

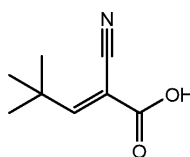
Промежуточное соединение 43. 1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]-2-(диметиламино)этанол.



Стадия А. трет-Бутил N-[(3R)-1-[2-(диметиламино)ацетил]-3-пиперидил]карбамат. Раствор трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 2,0 ммоль), 2-(диметиламино)уксусной кислоты (226 мг, 2,19 ммоль), HATU (911 мг, 2,40 ммоль) и триэтиламина (0,557 мл, 4,00 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выливали в воду. Смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (399 мг, 70%).

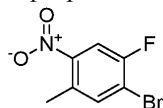
Стадия В. 1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]-2-(диметиламино) этанол. Раствор трет-бутил-N-[(3R)-1-[2-(диметиламино)ацетил]-3-пиперидил]карбамата (200 мг, 0,70 ммоль) в 2 M HCl в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и применяли остаток на следующей стадии без дополнительной очистки (150 мг, количественный). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , 185,2; m/z по результатам анализа: 186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 44. (E)-2-Циано-4,4-диметилпент-2-еновая кислота или (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновая кислота.



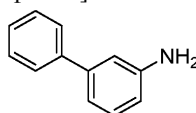
Перемешиваемый раствор 2-цианоуксусной кислоты (1,70 г, 20 ммоль), пивалальдегида (1,72 г, 20 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (60 мг, 0,8 ммоль) в толуоле нагревали с обратным холодильником с удалением воды с помощью ловушки Дина-Старка. Когда образование воды прекращалось, смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии продукта в виде желтого твердого вещества (2,13 г, выход 69%).

Промежуточное соединение 45. 1-Бром-2-фтор-5-метил-4-нитробензол.



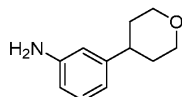
Раствор 4-бром-5-фтор-2-метиланилина (10,2 г, 50 ммоль) и 3-хлорбензолкарбопероксидной кислоты (34,5 г, 200 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь диспергировали между DCM и насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого масла (7,02 г, выход 60,0%).

Промежуточное соединение 46. [1,1'-Бифенил]-3-амин.



К раствору фенолбороновой кислоты (12,193 г, 100,00 ммоль) в MeOH (150 мл) последовательно добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (21,198 г, 200,00 ммоль) и 3-броманилин (17,202 г, 100,00 ммоль), а затем  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (562 мг, 2,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до появления черной суспензии. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH и удаляли черный осадок путем фильтрации. Фильтрат концентрировали досуха, а остаток добавляли в воду и DCM. Органическую фазу собирали, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (18,373 г, выход 100,00%) в виде коричневого масла. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ , 169,22; m/z по результатам анализа: 170,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

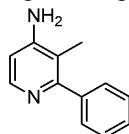
Промежуточное соединение 47. 3-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)анилин.



Стадия А. 3-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)анилин. Раствор 3-броманилина (0,9 мл, 8,10 ммоль), сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (5,11 г, 24,3 ммоль) и катализатора X-phos-палладий поколения 1 (163 мг, 0,203 ммоль) в диоксане (6,1 мл) и 0,5 М  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (12,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью FCC ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% MeOH (2 N  $\text{NH}_3$ )/DMX) с получением указанного в названии соединения (320 мг, 17%).

Стадия В. 3-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)анилин. Раствор 3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)анилина (2,0 г, 4,87 ммоль) в 1:1 MeOH:DCM (97 мл) пропускали через проточный реактор гидрирования H-cube® (рециркуляция при 80°C, 1 атм, 1,5 мл/мин, 10% Pd/C) в течение 16 ч. Раствор концентрировали, затем очищали (FCC, EtOAc-гексаны), получая указанное в названии соединение (548 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 407,1; m/z по результатам анализа: 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

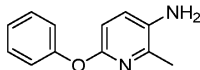
Промежуточное соединение 48. 3-Метил-2-фенилпиридин-4-амин.



Стадия А. 3-Метил-2-фенилпиридин-4-амин. Раствор 4-бром-2-хлор-3-метилпиридина (2,20 г, 10,7 ммоль), трет-бутил карбамата (1,248 г, 10,66 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (435 мг, 0,533 ммоль), Xantphos (616 мг, 1,07 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,926 г, 21,31 ммоль) в диоксане (60 мл) нагревали с обратным холодильником под  $\text{N}_2$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. 3-Метил-2-фенилпиридин-4-амин. 3-Метил-2-фенилпиридин-4-амин растворяли в диоксане и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (435 мг, 0,533 ммоль) и добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,259 г, 21,31 ммоль) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество растворяли в HCl и MeOH и перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем добавляли 1 М NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл ×3) и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (700 мг, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ , 184,24; m/z по результатам анализа: 185,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

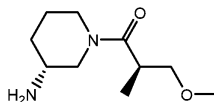
Промежуточное соединение 49. 2-Метил-6-феноксипиримидин-3-амин.



Стадия А. 2-метил-3-нитро-6-феноксипиримидин. Круглодонную колбу, содержащую 6-хлор-2-метил-3-нитропиримидин (50,1 г, 290 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (230 мл), охлаждали при  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли фенол (41,0 г, 436 ммоль) с последующим добавлением  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (148 г, 454 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Смесь переносили в 2 л колбу Эрленмейера, затем разбавляли водой до общего объема 1,8 л. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением указанного в названии соединения (64,7 г, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ , 230,07;  $m/z$  по результатам анализа: 231,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. 2-метил-6-феноксипиримидин-3-амин. Круглодонную колбу, содержащую 2-метил-3-нитро-6-феноксипиримидин (64,7 г, 281 ммоль), обрабатывали с помощью EtOH (500 мл) и суспензией 10% Pd/C (4,17 г) в EtOH (300 мл). Смесь дегазировали под вакуумом и отводили в атмосферу  $\text{H}_2$ . Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали сквозь целит, фильтрат концентрировали до примерно 400 мл, затем медленно добавляли воду до полного объема 1,5 л. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтровальную лепешку промывали водой, затем высушивали под вакуумом, чтобы получить указанное в названии соединения (50,5 г, 90%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ , 200,09;  $m/z$  по результатам анализа: 201,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 50. (2R)-1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]-3-метокси-2-метил-пропан-1-он.

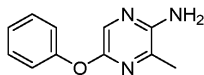


Стадия А. трет-Бутил N-[(3R)-1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-3-пиперидил]карбамат. К раствору (2R)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (78 мг, 0,75 ммоль), НАТУ (342 мг, 0,90 ммоль) и триэтиламина (0,157 мл, 1,12 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли трет-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамат и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бесцветной жидкости (138 мг, 68%).

Стадия В. трет-Бутил N-[(3R)-1-[(2R)-3-метокси-2-метилпропаноил]-3-пиперидил]карбамат. Раствор трет-бутил-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-3-пиперидил]карбамата (128 мг, 0,447 ммоль),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (311 мг, 1,34 ммоль), MeI (1 мл) и DCM (2 мл) барботировали  $\text{N}_2$  и перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 3 дней. Смесь фильтровали через пластину из Celite, а фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (121 мг, 91%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

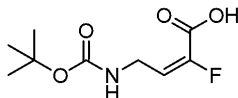
Стадия С. (2R)-1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-3-метокси-2-метил-пропан-1-он. К раствору 2 М HCl в MeOH (2 мл) добавляли трет-бутил-N-[(3R)-1-[(2R)-3-метокси-2-метилпропаноил]-3-пиперидил]карбамат (121 мг, 0,403 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (73 мг, 90%), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ , 200,2;  $m/z$  по результатам анализа: 201,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 51. 3-Метил-5-феноксипиримидин-2-амин.



Раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-амина (1000 мг, 5,32 ммоль), фенола (650 мг, 6,91 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2600 мг, 7,98 ммоль), CuI (203 мг, 1,06 ммоль) и N,N-диметилглицина (110 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали и нагревали до  $90^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$  в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл) и собирали органическую фазу. Водный слой промывали EtOAc (100 мл), а объединенные органические слои экстракты сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (533 мг, выход 49,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ , 201,1;  $m/z$  по результатам анализа: 202,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

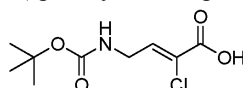
Промежуточное соединение 52. (E)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-фтор-бут-2-еновая кислота.



Стадия А. Этил-(Е)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-еноат. Раствор этил-2-(диэтоксифосфорил)-2-фторацетата (500 мг, 2,07 ммоль) в THF (5 мл) охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли NaN (60%, 50,0 мг, 2,07 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. трет-Бутил(2-оксоэтил)карбамат медленно добавляли к реакционной смеси и давали нагреться реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию обрабатывали с помощью DCM и воды. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (Е)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-фтор-бут-2-еновая кислота. Промежуточный этил (Е)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-еноат растворяли в диоксане (5 мл) и воде (5 мл), добавляли NaOH и подвергали взаимодействию в течение 10 мин. Смесь подкисляли с помощью 2 М HCl до pH ~ 2 и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (210 мг, выход 46%).

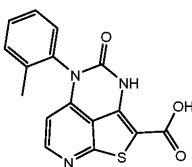
Промежуточное соединение 53. (Z)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-хлор-бут-2-еновая кислота.



Стадия А. Этил (Z)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлорбут-2-еноат. Раствор NaN (60%, 0,186 г, 7,73 ммоль) и THF (15 мл) охлаждали до 0°С и добавляли по каплям этил 2-хлор-2-диэтоксифосфорил-ацетат (1,0 г, 3,9 ммоль) и перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли трет-бутил N-(2-оксоэтил)карбамат (0,615 г, 3,87 ммоль) и перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (0,59 г, 58%).

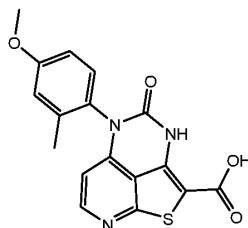
Стадия В. (Z)-4-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-хлор-бут-2-еновая кислота. К раствору этил (Z)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-бут-2-еноата (0,590 г, 2,24 ммоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли KOH (0,628 г, 11,2 ммоль) и смесь перемешивали при 60°С в течение 2 ч. Затем pH смеси доводили до примерно 2, экстрагировали EtOAc, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,37 г, выход 70%), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Промежуточное соединение 54. 4-Оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



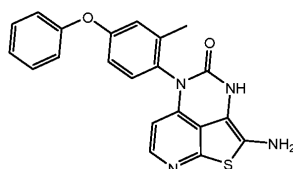
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-F в примере 1, применяя о-толуидин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 325,1; m/z по результатам анализа: 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 55. 5-(4-Метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-F, в примере 1, с применением 4-метокси-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 355,1; m/z по результатам анализа: 356,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 56. 2-Амино-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он.

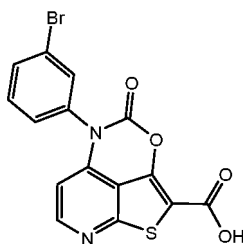


Стадия А. трет-Бутил (5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-ил)карбамат. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 16) (200 мг, 0,479 ммоль) нагревали с обратным холодильником в редистиллированном тионилхлориде (0,50 мл) в течение 5 ч. Тионилхлорид удаляли при пониженном давлении и растворяли остаток в сухом ацетоне (2 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям при перемешивании азид натрия (500 мг, 7,69 ммоль) и оставляли нагреваться до 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в трет-бутиловом спирте (37,5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (180 мг, выход 53,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 488,56; m/z по результатам анализа: 489,0 [M+H]<sup>+</sup>.

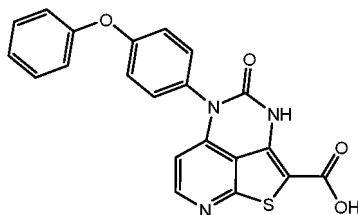
Стадия В. 2-Амино-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он. К раствору трет-бутил(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)карбамата (180 мг, 0,258 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,6-лутидин (166 мг, 1,55 ммоль) и триметилсилiltrifорметансульфонат (344 мг, 1,55 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением NaHCO<sub>3</sub> в ледяной воде. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150×30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: вода (0,075% TFA (воды.), об./об.; В: ацетонитрил, В в А от 35 до 65%, скорость потока: 35 мл/мин) с получением указанного в названии соединения (40 мг, выход 28%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 388,1; m/z по результатам анализа: 389,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 57. 5-(3-Бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-F в примере 1, применяя 3-броманилин вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 388,9; m/z по результатам анализа: 390,2 [M+H]<sup>+</sup>.

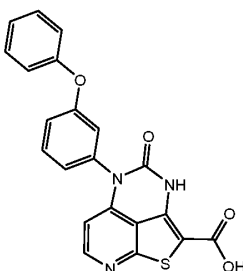
Промежуточное соединение 58. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-F примера 1 с применением 4-фтонитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 403,1; m/z по результатам анализа: 404,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 4H), 7,25-7,11 (м, 6H), 6,09 (д, J=5,5 Гц, 1H).

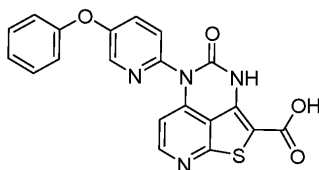
Промежуточное соединение 59. 4-Оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-F в примере 1, применяя 3-феноксианилин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С. МС (ИЭР): масса, расчи-

танная для  $C_{21}H_{13}N_3O_4S$ , 403,1;  $m/z$  по результатам анализа: 404,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 60. 4-Оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Стадия А. 2-Нитро-5-феноксипиридин. Круглодонную колбу, содержащую 5-бром-2-нитропиридин (300 г, 1480 ммоль) и ДМСО (1200 мл), обрабатывали фенолом (167 г, 1770 ммоль), а затем с помощью  $CS_2CO_3$  (722 г, 2220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ C$  в течение 4 ч. Смесь переносили в колбу, содержащую ледяную воду (5 л). Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали при  $70^\circ C$  под вакуумом с получением указанного в названии соединения (230 г, 72%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_8N_2O_3$ , 216,05;  $m/z$  по результатам анализа: 217,0  $[M+H]^+$ .

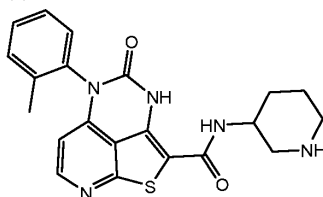
Стадия В. 5-Феноксипиридин-2-амин. К раствору 2-нитро-5-феноксипиридина (100 г, 463 ммоль) в MeOH (1,5 л) добавляли 10% Pd-C (10 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь отфильтровывали и концентрировали фильтрат досуха под вакуумом с получением указанного в названии соединения (85 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{10}N_2O$ , 186,08;  $m/z$  по результатам анализа: 187,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С. Метил 3-амино-4-((5-феноксипиридин-2-ил)амино)тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонитрил (148 г, 559 ммоль) и 5-феноксипиридин-2-амин (80,0 г, 430 ммоль), добавляли  $Pd(OAc)_2$  (9,62 г, 43,0 ммоль), затем бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (DPEphos, 46,2 г, 85,9 ммоль) и карбонат цезия (350,0 г, 107,0 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали 1,4-диоксаном (2 л), сосуд продували с помощью  $N_2$ , затем перемешивали при  $105^\circ C$  в течение 3 ч. Добавляли метил-2-сульфонилацетат (68,4 г, 644 ммоль) и нагревали реакционную смесь еще в течение 16 ч. при  $105^\circ C$ . Реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали досуха и обрабатывали остаток с помощью MeOH (800 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество изолировали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с образованием соединения, указанного в названии (130 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_4O_3S$ , 392,09;  $m/z$  по результатам анализа: 393,2  $[M+H]^+$ .

Стадия D. Метил 4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли метил-3-амино-4-((5-феноксипиридин-2-ил)амино)тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксилат (28,3 г, 72,1 ммоль), карбонилдиимидазол (58,5 г, 361 ммоль) и 1,4-диоксан (200 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционную смесь досуха и обрабатывали остаток с помощью MeOH (200 мл). Полученный осадок отделяли посредством фильтрации, промывали холодным MeOH и сушили под вакуумом с образованием соединения, указанного в названии (21,0 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{14}N_4O_4S$ , 418,07;  $m/z$  по результатам анализа: 419,0  $[M+H]^+$ .

Стадия E. 4-Оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли метил 4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (20,0 г, 47,8 ммоль), лития гидроксид (20,0 г, 476 ммоль), THF (250 мл), MeOH (100 мл) и воду (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха и разбавляли  $H_2O$  (100 мл). Регулировали pH до 1 с помощью 1 M HCl и осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в названии соединения (18,0 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}N_4O_4S$ , 404,06;  $m/z$  по результатам анализа: 405,0  $[M+H]^+$ .

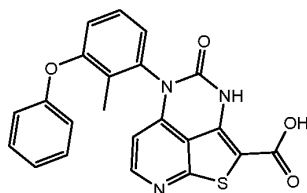
Промежуточное соединение 61. 4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадия G-H в примере 1, применяя 4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 54) и трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-

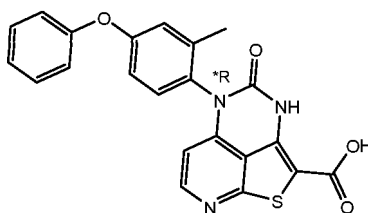
феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{21}N_5O_2S$ , 407,1;  $m/z$  по результатам анализа: 408,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 62. 5-(2-Метил-3-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



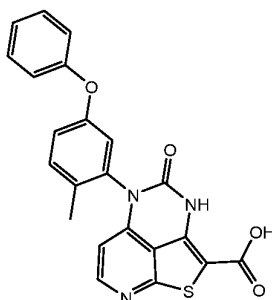
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-F, в примере 1, используя 1-бром-2-метил-3-нитробензол вместо 4-фтор-2-метил-1-нитробензола на стадии А. МС (ИЭС): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ , 417,1;  $m/z$  по результатам анализа: 418,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 63. (\*R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали с использованием способа 1, стадии А-F, в примере 1 (в том числе способ хирального разделения А после стадии F для получения атропоизомера \*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ , 417,1;  $m/z$  по результатам анализа: 418,0  $[M+H]^+$ .

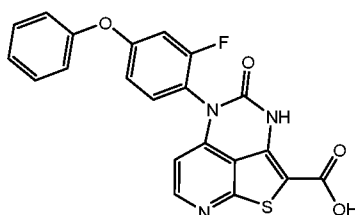
Промежуточное соединение 64. 5-(2-Метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Стадия А. 1-Метил-2-нитро-4-феноксифенол. Смесь 4-метил-3-нитрофенола (3,06 г, 20 ммоль), фенилбороновой кислоты (4,88 г, 40 ммоль),  $Cu(AsO)_2$  (5,20 г, 40 ммоль) и 4А MS (1,5 г) в DCM перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали, применяя элюирование ISCO с помощью РЕ/ЕА с получением указанного в названии соединения (3,16 г, 67%).

Стадия В. 5-(2-Метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали, используя способ 1, стадии В-F, в примере 1, с использованием 1-метил-2-нитро-4-феноксифенола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксифенола на стадии В. МС (ИЭС): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ , 417,1;  $m/z$  по результатам анализа: 418,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 65. 5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.

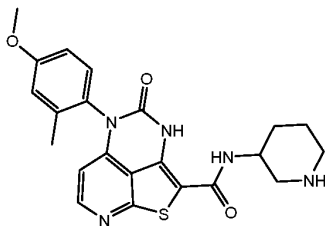


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные промежуточному соединению 64, стадиям А-В, применяя 3-фтор-4-нитрофенол вместо 4-метил-3-нитрофенола. МС (ИЭР):



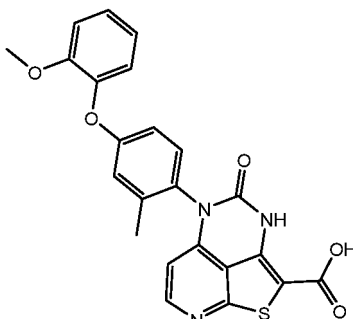
масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{12}FN_3O_4S$ , 421,1;  $m/z$  по результатам анализа: 422,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 66. 5-(4-Метокси-2-метилфенил)-4-оксо-*N*-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадия G в примере 1, применяя 5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 55) и трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты и трет-бутил(3*R*,5*R*)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{23}N_5O_3S$ , 437,2;  $m/z$  по результатам анализа: 438,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 67. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



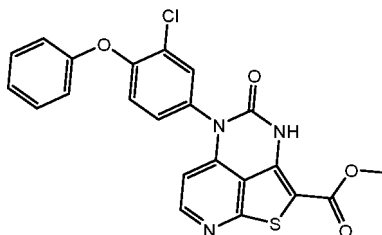
Стадия А. Метил 5-(4-бром-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-Е в примере 1, применяя 4-бром-2-метиланилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. Метил 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Смесь метил-5-(4-бром-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль), 2-метоксифенола (1,1 г, 8,9 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (1,4 г, 4,4 ммоль),  $CuCl$  (44 мг, 0,44 ммоль), хинолин-8-ола (64 мг, 0,44 ммоль) в NMP (10 мл) при 165°C в герметичной пробирке в течение 35 мин. Затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с элюированием РЕ/ЕА и с получением указанного в названии соединения (634 мг, выход 62%) в виде серого твердого вещества.

Стадия С. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.

Указанное в названии соединение получали, применяя способ 1, стадия F, в примере 1, применяя метил-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат вместо метил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{17}N_3O_5S$ , 447,1;  $m/z$  по результатам анализа: 448,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 68. Метил 5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат.



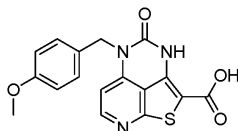
Стадия А. 3-Хлор-4-феноксифениланилин. Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1, стадии А-В в примере 1, а также с применением 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{10}ClNO$ , 219,67;  $m/z$  по результатам анализа: 220,1

$[M+H]^+$ .

Стадия В. Метил 5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.

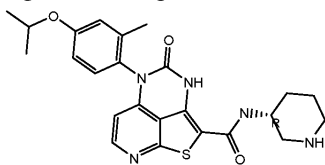
Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в примере 534 на стадии А, и применяли 3-хлор-4-феноксанилин и метил-2-сульфанилацетат вместо 3-циклобутиланилина и трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{10}ClNO$ , 219,0;  $m/z$  по результатам анализа: 220,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 69. 5-(4-Метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



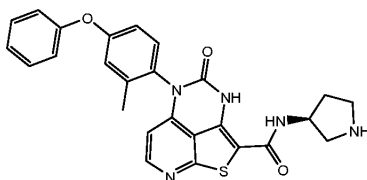
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии С-Е в примере 1, применяя (4-метоксифенил)метанамин вместо 2-метил-4-феноксанилина и DIPEA вместо  $CS_2CO_3$ ,  $Pd(AcO)_2$  и DPEphos на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}N_3O_4S$ , 355,1;  $m/z$  по результатам анализа: 356,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 70. (R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



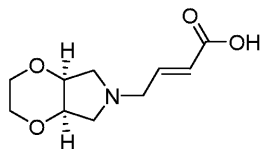
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии В-Н в примере 1 и применяли 4-изопропокси-2-метил-1-нитробензол вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксбензола на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ , 465,2;  $m/z$  по результатам анализа: 466,2  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 71. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии G-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,2;  $m/z$  по результатам анализа: 486,5  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 72. (E)-4-((4aR,7aS)-Гексагидро-6H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-ил)бут-2-еновая кислота.



Стадия А. Бензил-3,4-дигидрогидрокси-пирролидин-1-карбоксилат. Бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (5,0 г, 25 ммоль) растворяли в THF (40 мл) и воде (15 мл) и к этому раствору добавляли  $OsO_4$  (63 мг, 0,25 ммоль) и 4-оксиморфолин-4-оксид (3,75 г, 32,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и распределяли неочищенный продукт между EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (4,8 г, выход 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{15}NO_4$ , 237,25;  $m/z$  по результатам анализа: 238,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (4aR,7aS)-Бензилтетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3R)-карбоксилат. К раствору NaOH (9,00 г, 225 ммоль) в воде (30 мл) добавляли бензил-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-

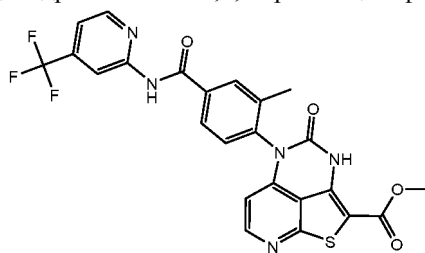
карбоксилат (4,8 г, 20 ммоль) и дихлорэтан (30 мл). К этому раствору добавляли фторид тетрабутиламония (2,65 г, 10,1 ммоль) и перемешивали смесь при 55°C в течение 48 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (0,96 г, выход 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, 263,29; m/z по результатам анализа: 264,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. (4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-Гексагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол. Раствор (4aR,7aS)-бензилтетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3R)-карбоксилата (0,96 г, 3,6 ммоль), Pd(OH)<sub>2</sub> (51 мг, 0,36 ммоль) и MeOH (10 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч под H<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,43 г, выход 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 129,16; m/z по результатам анализа: 130,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. (E)-Метил-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еноат. К раствору метил (E)-4-бромбут-2-еноата (42 мг, 0,23 ммоль) и диизопропилэтиламина (30 мг, 0,23 ммоль) в THF (10 мл) добавляли (4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол (30 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (55 мг), которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, 227,26; m/z по результатам анализа: 228,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия E. (E)-4-((4aR,7aS)-Тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еноат. Раствор (E)-метил-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)-бутен-2-еноата (55 мг, 0,24 ммоль) и водной 4 M HCl (5 мл) подвергали реакции при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (55 мг, 106%), которое применяли без дополнительной очистки.

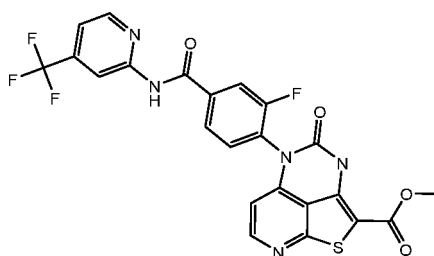
Промежуточное соединение 73. Метил 5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат.



Стадия A. 3-Метил-4-нитро-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид. К раствору 3-метил-4-нитробензойной кислоты (3,0 г, 16,6 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли одну каплю ДМФ и оксалилди-хлорид (10,5 г, 82,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали и разбавляли в DCM, после чего добавляли к раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (2,7 г, 16,6 ммоль), триэтиламина в DCM в ледяной бане, перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия B. Метил 5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали, применяя способ 1, стадии B-E, в примере 1, применяя 3-метил-4-нитро-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксibenзола на стадии B.

Промежуточное соединение 74. Метил 5-(2-фтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат.

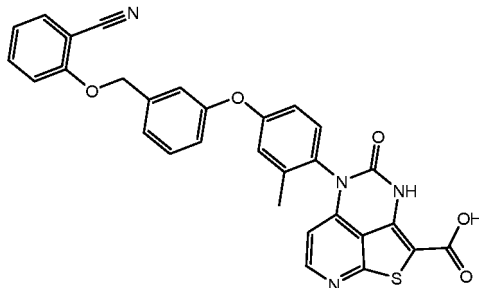


Стадия A. 3-Фтор-4-нитро-N-(4-(трифторметил) пиридин-2-ил)бензамид. К суспензии 3-фтор-4-нитробензойной кислоты (4,1 г, 22,1 ммоль) в 30 мл DCM добавляли оксалилхлорид (3,0 г, 24,4 ммоль) и 1 каплю DMF, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрирования под вакуумом досуха остаток растворяли в 10 мл DCM и добавляли раствор 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (3,6 г, 22,1 ммоль) в 30 мл DCM, перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут.

Смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO с применением MeOH/H<sub>2</sub>O в качестве элюента с получением указанного в названии соединения в виде желтой твердой кислоты (5,0 г, выход 69%).

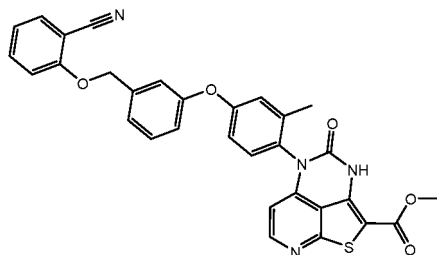
Стадия В: Метил 5-(2-фтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали, применяя способ 1 стадии В-Е в примере 1, применяя 3-фтор-4-нитро-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксibenзола на стадии В.

Промежуточное соединение 75. 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Указанное в названии соединение получали, применяя способ 1, стадия F, в примере 1, применяя метил-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (промежуточное соединение 76) вместо метил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, 548,1; m/z по результатам анализа: 549,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 76. Метил 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат.



Стадия А. 3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бензальдегид. К смеси 3-гидроксibenзальдегида (24,4 г, 200 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (30,3 г, 300 ммоль) и TBSCl (33,1 г, 220 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию диспергировали между DCM и насыщенным вод. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой собирали, конденсировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA) с получением указанного в названии соединения (47,3 г, выход 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ч./млн. 10,01 (с, 1H), 7,50-7,63 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,50 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H), 0,26 (с, 6H)

Стадия В. (3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)фенил)метанол. К смеси 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензальдегида (47,3 г, 200 ммоль) в MeOH (30 мл), охлажденной до 0°C, добавляли частями NaBH<sub>4</sub> (3,78 г, 100 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удаляли летучие вещества под вакуумом. Добавляли воду и EtOAc к остатку, отделяли органический слой, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта в виде желтого масла, который применяли в дальнейшем на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si, 238,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ч./млн. 0,18-0,27 (м, 6H), 0,99 (с, 9H), 4,48 (с, 2H), 5,23 (уш.с, 1H), 6,69-6,78 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,93 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,94 Гц, 1H).

Стадия С. 2-((3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)бензонитрил. К смеси (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)метанола (13,94 г, 60 ммоль) в THF (200 мл) последовательно добавляли 2-гидроксibenзонитрил (8,58 г, 72 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (18,88 г, 72 ммоль) и по каплям DIAD (14,56 г, 72 ммоль) при комнатной температуре и реакцию перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc, отделяли органический слой, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, конденсировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA) с получением указанного в названии соединения (17,0 г, выход 83%).

Стадия D. 2-((3-Гидроксibenзил)окси)бензонитрил. К смеси 2-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)окси)бензонитрила (17,0 г, 50 ммоль) в THF (250 мл) добавляли 1 М раствор TBAF (60 мл, 60 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc, отделяли органический слой, промывали соле-

вым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, конденсировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM) с получением указанного в названии соединения (11,3 г, выход 100%).

Стадия Е. 2-((3-(3-метил-4-нитрофенокси)бензил)окси)бензонитрил. Смесь 2-((3-гидроксибензил)окси)бензонитрила (11,3 г, 50 ммоль), 4-фтор-2-метил-1-нитробензола (7,8 г, 50 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,8 г, 100 ммоль) в 200 мл DMSO перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $150^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь конденсировали и очищали методом флэш-хроматографии на колонке (PE/EA) для получения указанного в заголовке соединения (15,1 г, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ , 360,1; m/z по результатам анализа: 361,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

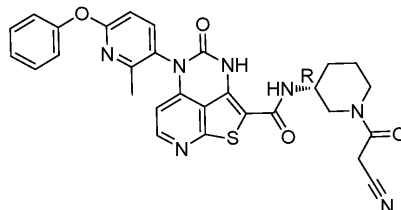
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11-7,98 (м, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 7,62-7,39 (м, 6H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 3H), 6,85 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Стадия F. 2-((3-(4-Амино-3-метилфенокси)бензил)окси)бензонитрил. К смеси 2-((3-(3-метил-4-нитрофенокси)бензил)окси)бензонитрила (15,1 г, 42 ммоль) в EtOH (420 мл) и воды (140 мл) последовательно добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (11,2 г, 210 ммоль), железо (9,38 г, 168 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM (500 мл) и водой (200 мл), собирали органический слой, конденсировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/вода) с получением указанного в названии соединения (13,9 г, выход 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , 330,1; m/z по результатам анализа: 331,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57 (дд,  $J=7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,04-6,84 (м, 5H), 6,82-6,72 (м, 2H), 6,67 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,15 (с, 3H).

Стадия G. Метил 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали способом 1, стадии С-Е примера 1 с применением 2-((3-(4-амино-3-метилфенокси)бензил)окси)бензонитрила вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ , 562,1; m/z по результатам анализа: 563,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

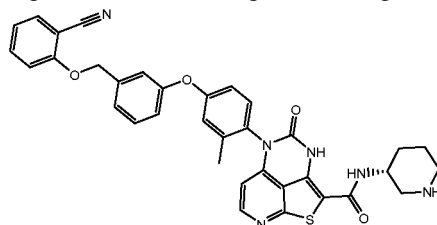
Промежуточное соединение 77. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид,



К раствору (R)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 711) (3,4 г, 6,8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (2,06 г, 20,4 ммоль) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ .

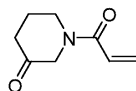
Затем медленно добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-цианоацетат (1,86 г, 10,2 ммоль) и после завершения добавления перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 1% HCl,  $\text{NaHCO}_3$  и раствором соли, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток промывали с помощью DCM, твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением указанного в названии соединения (3,0 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 567,62; m/z по результатам анализа: 568,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 78. (R)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



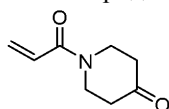
Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии G-H в примере 1, применяя 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 75) и трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 630,2; m/z по результатам анализа: 631,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 79. 1-Акрилоилпиперидин-3-он.



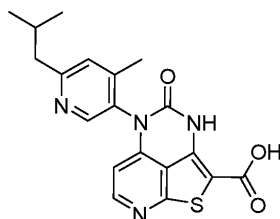
Раствор трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,0 ммоль) в 6 М HCl в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего концентрировали досуха. Остаток разбавляли ацетоном/водой (50 мл) и добавляли триэтиламин (1,02 г, 10,0 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,39 г, 10,0 ммоль) с последующим добавлением проп-2-еноилхлорида (454 мг, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, экстрагировали EtOAc, органические слои промывали водой и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (480 мг, выход 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 153,1; m/z по результатам анализа: 154,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 80. 1-Акрилоилпиперидин-4-он.



Раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,5 ммоль) в 6 М HCl в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего концентрировали досуха. Остаток разбавляли ацетоном/водой (30 мл) и добавляли триэтиламин (2,28 г, 22,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,08 г, 15,1 ммоль) с последующим добавлением проп-2-еноилхлорида (681 мг, 7,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем экстрагировали EtOAc, органические слои промывали водой и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (500 мг, 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 153,1; m/z по результатам анализа: 154,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 81. 5-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



Стадия А. 6-Изобутил-4-метилпиридин-3-амин. В 200-мл круглодонную колбу добавляли 6-бром-4-метилпиридин-3-амин (5,42 г, 29,0 ммоль), магнитный мешалник и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (520 мг, 0,6 ммоль). Сосуд вакуумировали и затем заполняли азотом. Добавляли THF (20 мл), затем изобутилцинк(II) бромид (80 мл, 40 ммоль) через шприц, затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>), концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (3,65 г, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, 164,1; m/z по результатам анализа: 165,1 [M+H]<sup>+</sup>.

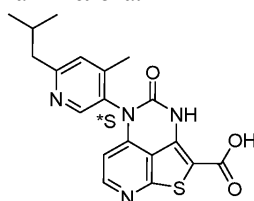
Стадия В. Метил-3-амино-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амин (53,5 г, 326 ммоль), 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонилтрил (94,8 г, 358 ммоль) и диоксан (1000 мл), затем бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир (DPEphos) (10,5 г, 19,5 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,92 г, 13,0 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 г, 814 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 105°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в MeOH (400 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество изолировали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с образованием соединения, указанного в названии (75,3 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. Метил 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли Метил-3-амино-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (30,0 г, 81 ммоль), карбонилдиимдазол (CDI, 39,4 г, 243 ммоль), триэтиламин (24,6 г, 243 ммоль) и 1,4-диоксан (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч, после чего охлаждали до 50°C. Выпавшее в осадок твердое вещество собрали фильтрацией, промыли MeOH и высушили под вакуумом, получив искоемое соединение

(27 г, 84%) в виде серовато-белого твердого вещества.

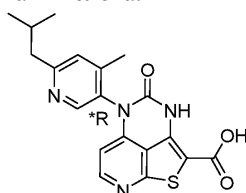
Стадия D. 5-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли метил 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (68,0 г, 172 ммоль), гидроксид лития (36,0 г, 858 ммоль) и смесь 5:2:2 THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (4 л). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 ч. Смесь концентрировали досуха и разбавляли H<sub>2</sub>O. Раствор окисляли посредством добавления 1 М HCl, а получившийся в результате и осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в названии соединения (63 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 382,11; m/z по результатам анализа: 383,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 82. 5-(*\*S*)-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



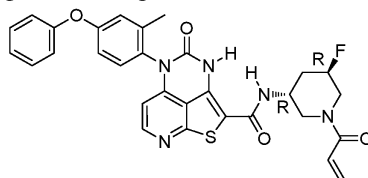
5-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 81) разделяли с применением способа В хирального разделения для получения указанного в названии соединения (атропоизомер *\*S*). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 382,1; m/z по результатам анализа: 383,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 83. 5-(*\*R*)-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.



5-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 81) разделяли с применением способа В хирального разделения для получения указанного в названии соединения (атропоизомер *\*R*). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 382,1; m/z по результатам анализа: 383,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Способ 1, этап А.: 2-Метил-1-нитро-4-феноксифенол. В круглодонную колбу добавляли фенол (42,5 г, 452 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 г, 905 ммоль) и DMF (500 мл). В реакционную смесь добавляли 5-фтор-2-нитротолуол (70,2 г, 452 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакцию разбавляли насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с использованием МТБЭ (3×400 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (100 г, выход 92%) в виде коричневого масла.

Метод 1, этап В. 2-Метил-4-феноксианилин. К раствору 2-метил-1-нитро-4-феноксифенола (100 г, 436 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (соотношение 3:1, 2000 мл) последовательно добавляли NH<sub>4</sub>Cl (117 г, 2180 ммоль) и Fe (97 г, 1700 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем реакцию охлаждали до 25°C и концентрировали досуха. К остатку добавляли воду и EtOAc и органический слой отделяли, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (82 г, 90% выход).

Метод 1, стадия С. 2-Хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2-метил-4-феноксианилин (30 г, 150 ммоль), 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонитрил (51,6 г, 195 ммоль) и диоксан (200 мл), затем бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир (DPPEphos) (16 г, 30 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,36 г, 15 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 г, 420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 100°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (32 г, 63%

выход) в виде желтого твердого вещества.

Способ 1, стадия D. Метил-3-амино-4-(2-метил-4-феноксанилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксанилино)пиридин-3-карбонитрил (36 г, 107 ммоль) в MeOH (150 мл). К данному раствору добавляли NaOMe (14,5 г, 268 ммоль) в MeOH (30 мл), затем метил 2-сульфонилacetат (23 г, 217 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и желтый осадок отфильтровывали, промывали MeOH и высушивали с получением указанного в названии соединения (30 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества.

Способ 1, стадия E. Метил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли метил-3-амино-4-(2-метил-4-феноксанилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (30,6 г, 75,5 ммоль), карбонилдиимидазол (CDI, 49 г, 300 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Реакцию перемешивали при температуре флегмы в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали досуха и к остатку добавляли MeOH (200 мл), а образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали с получением указанного в названии соединения (28,1 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

Способ 1, стадия F. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (9,2 г, 21 ммоль), лития гидроксид (4,47 г, 106 ммоль), THF (200 мл), MeOH (200 мл) и воду (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали досуха и разбавляли H<sub>2</sub>O. Регулировали pH до 2 с помощью 1 M водного раствора HCl, а осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в названии соединения (8,1 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества.

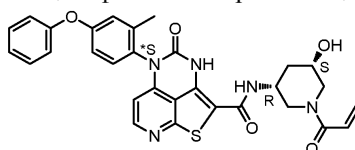
Способ 1, стадия G. трет-Бутил-(3R,5R)-3-фтор-5-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 27, 191 мг, 0,458 ммоль), трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 100 мг, 0,458 ммоль), триэтиламин (93 мг, 0,916 ммоль), NATU (348 мг, 0,916 ммоль) и DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и собирали осадок фильтрованием с получением бледно-желтого твердого вещества.

Способ 1, стадия H. N-((3R,5R)-5-Фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. трет-Бутил (3R,5S)-3-фтор-5-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли насыщенную водную HCl (3 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (пример 138, 80 мг, выход 31% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества.

Способ 1, стадия I. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. В круглодонную колбу добавляли N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 138, 40 мг, 0,077 ммоль), триэтиламин (23 мг, 0,054 ммоль) и DCM (3 мл). Далее по каплям при 0°C добавляли проп-2-еноилхлорид (5,0 мг, 0,054 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (22 мг, выход 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 571,6; m/z по результатам анализа: 572,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 3H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,80-6,61 (м, 1H), 6,19-6,05 (м, 1H), 5,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,72-5,60 (м, 1H), 4,82-4,57 (м, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,02-3,85 (м, 2H), 3,55-3,28 (м, 2H), 2,39-2,18 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,0-1,91 (м, 1H).

Пример 2. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

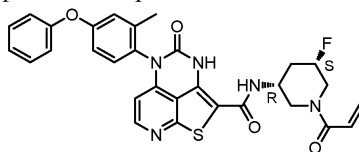


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии A-I (включая стадию A хирального разделения для получения атропоизомера \*) в примере 1 и с применением трет-бутил(3R,5S)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 569,6; m/z по результатам анализа: 570,2 [M+H]<sup>+</sup>.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36-8,27 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,85-6,65 (м, 1H), 6,21-6,09 (м, 1H), 6,06-6,02 (м, 1H), 5,75-5,61 (м, 1H), 4,20-3,75 (м, 4H), 3,66-3,55 (м, 2H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,90-1,77 (м, 1H).

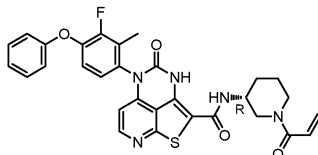
Пример 3. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-I в примере 1 и с применением трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 3) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ , 571,6; m/z по результатам анализа: 572,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,26 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,26-8,00 (м, 1H), 7,57-7,29 (м, 3H), 7,29-6,91 (м, 5H), 6,88-6,65 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 6,03-5,87 (м, 1H), 5,77-5,60 (м, 1H), 5,15-4,85 (м, 1H), 4,70-4,47 (м, 1H), 4,35-4,38 (м, 2H), 3,06-2,61 (м, 2H), 2,30-2,12 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,97-1,78 (м, 1H).

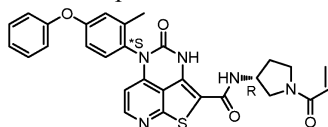
Пример 4. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии В-I в примере 1 и с применением 2-фтор-3-метил-4-нитро-1-феноксифенола (промежуточное соединение 18, стадия В) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ , 571,6; m/z по результатам анализа: 572,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 3H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,19 (д,  $J=17,0$  Гц, 1H), 6,12 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,76-5,69 (м, 1H), 4,56-4,48 (м, 0,5H), 4,32-4,25 (м, 0,5H), 4,4,20-4,13 (м, 0,5H), 4,02-3,88 (м, 1,5H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H).

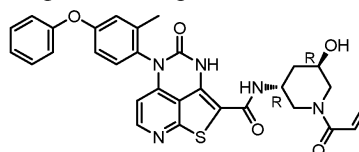
Пример 5. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*S$ ) в примере 1 и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопирролидина-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 539,6; m/z по результатам анализа: 540,30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,43-8,22 (м, 2H), 7,57-7,29 (м, 3H), 7,25-7,04 (м, 4H), 7,03-6,90 (м, 1H), 6,70-6,45 (м, 1H), 6,13 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 6,05-6,88 (м, 1H), 5,73-5,57 (м, 1H), 4,60-4,30 (м, 1H), 3,91-3,36 (м, 4H), 2,24-1,89 (м, 5H).

Пример 6. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

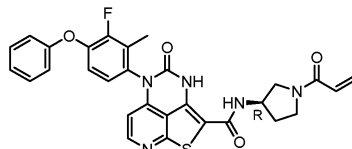


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-G в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 4) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидина-1-карбоксилата (промежуточное

ное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ , 569,6;  $m/z$  по результатам анализа: 570,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,18 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,88-6,70 (м, 1H), 6,25-6,10 (м, 1H), 6,05-5,92 (м, 1H), 5,76-5,67 (м, 1H), 4,66-4,28 (м, 2H), 4,23-3,83 (м, 2,5H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,02-2,87 (м, 0,5H), 2,12 (с, 3H), 2,09-1,88 (м, 2H).

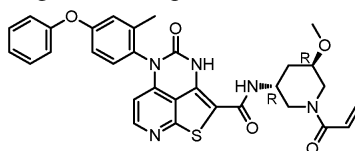
Пример 7. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-В в примере 1 с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ , 557,6;  $m/z$  по результатам анализа: 558,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,7,39-7,29 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-6,97 (м, 4H), 6,60-6,43 (м, 1H), 6,19-6,09 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,66-5,58 (м, 1H), 4,55-4,42 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,99-1,87 (м, 1H).

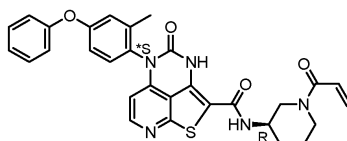
Пример 8. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-В в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 6) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7;  $m/z$  по результатам анализа: 584,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,89-6,68 (м, 1H), 6,25-6,13 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,70-4,51 (м, 1H), 4,35-4,06 (м, 2H), 3,76-3,55 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 3H), 3,27-3,08 (м, 1H), 3,02-2,69 (м, 1H), 2,33-2,10 (м, 4H), 2,07-1,74 (м, 1H).

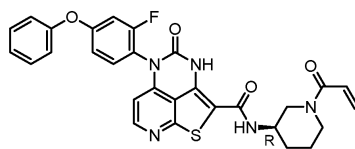
Пример 9. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-І (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $S$ ) в примере 1 и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,40  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,122-7,16 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,20 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 6,14-6,04 (м, 1H), 5,77-5,67 (м, 1H), 4,58-3,88 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H).

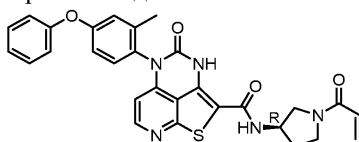
Пример 10. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии С-I в примере 1 и с применением 2-фтор-4-феноксианилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ , 557,6;  $m/z$  по результатам анализа: 558,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,22-8,05 (м, 1H), 7,64-7,51 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 3H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,86-6,63 (м, 1H), 6,17 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 5,65 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,53-4,07 (м, 1H), 4,08-3,88 (м, 1H), 3,84-3,65 (м, 1H), 3,11-2,91 (м, 1H), 2,78-2,56 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,47-1,30 (м, 1H).

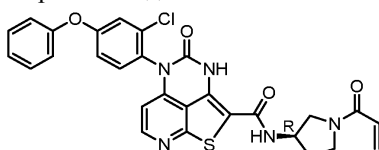
Пример 11. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-G в примере 1 с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,33-10,21 (м, 1H), 8,45-8,31 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,67-6,52 (м, 1H), 6,21-6,10 (м, 1H), 6,04-5,96 (м, 1H), 5,72-5,64 (м, 1H), 4,57-4,42 (м, 1H), 3,92-3,59 (м, 4H), 3,24-1,93 (м, 5H).

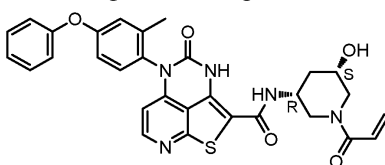
Пример 12. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-G в примере 1 с применением 2-хлор-4-фтор-1-нитробензол вместо 2-метил-4-фтор-1-нитробензола для стадии А, а также используя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$ , 560,0;  $m/z$  по результатам анализа: 560,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (с, 1H), 8,53-8,39 (м, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,26 (т,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,65-6,52 (м, 1H), 6,17-6,10 (м, 1H), 6,08-6,02 (м, 1H), 5,70-5,63 (м, 1H), 4,57-4,40 (м, 1H), 3,90-3,70 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H).

Пример 13. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

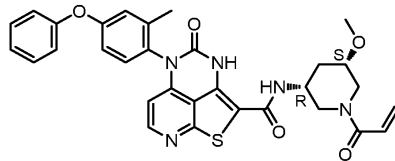


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1, и с применением трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ , 569,17;  $m/z$  по результатам анализа: 570,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,31-10,09 (м, 1H), 8,36 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,19-7,98 (м, 1H), 7,53-7,35 (м, 3H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 7,04-6,94 (м, 1H), 6,85-6,67 (м, 1H), 6,18-6,04 (м, 1H), 6,01 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,77-5,62 (м, 1H), 4,33-4,13 (м, 1H), 4,06-3,79 (м, 2H), 3,10-2,87 (м, 2H), 2,70-2,52 (м, 1H), 2,13-1,95 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 1H).

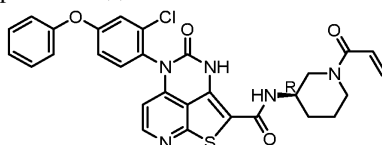
Пример 14. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1 и с применением трет-Бутил (3R, 5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7; m/z по результатам анализа: 584,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39-8,29 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,85-6,60 (м, 1H), 6,17-6,05 (м, 2H), 5,79-5,60 (м, 1H), 4,44-4,26 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 4H), 2,02-1,96 (м, 1H).

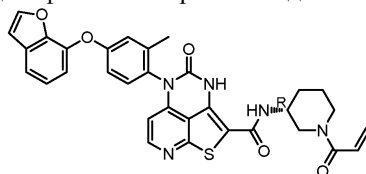
Пример 15. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-фтор-1-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$ , 574,1; m/z по результатам анализа: 574,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,36-7,21 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,88-6,70 (м, 1H), 6,28-6,14 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,81-5,66 (м, 1H), 4,63-3,87 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

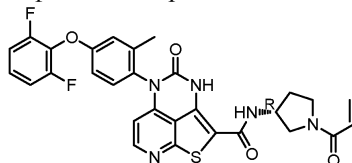
Пример 16. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением бензофуран-7-ола (промежуточное соединение 8) вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидина-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{27}N_5O_5S$ , 593,7; m/z по результатам анализа: 594,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,36-7,21 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,88-6,70 (м, 1H), 6,28-6,14 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,81-5,66 (м, 1H), 4,63-3,87 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

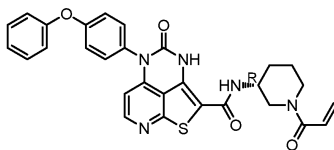
Пример 17. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением 2,6-дифторфенола вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{23}F_2N_5O_4S$ , 575,6; m/z по результатам анализа: 576,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,73-6,51 (м, 1H), 6,34-6,20 (м, 1H), 6,08-6,00 (м, 1H), 5,80-5,64 (м, 1H), 4,71-4,54 (м, 1H), 4,02-3,49 (м, 4H), 2,41-2,01 (м, 5H).

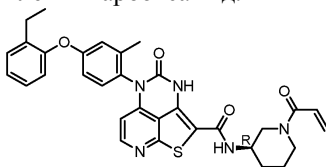
Пример 18. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,48-7,32 (м, 4H), 7,27-7,07 (м, 5H), 6,90-6,68 (м, 1H), 6,21 (дд,  $J=14,0, 5,4$  Гц, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,60-3,87 (м, 3H), 3,24-3,12 (м, 1H), 2,99-2,81 (м, 1H), 2,15-1,46 (м, 4H).

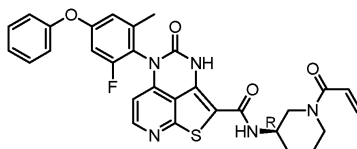
Пример 19. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением 2-этилфенола вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 581,7;  $m/z$  по результатам анализа: 582,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,83-6,71 (м, 1H), 6,25-6,12 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 4,62-4,11 (м, м, 2H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 4H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,76-1,55 (м, 2H), 1,23-1,13 (м, 3H).

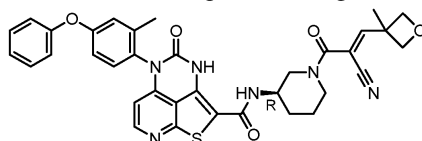
Пример 20. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-I в примере 1 и с применением 2-фтор-6-метил-4-феноксанилин (промежуточное соединение 9) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,93-6,68 (м, 3H), 6,26-6,11 (м, 2H), 5,84-5,63 (м, 1H), 4,62-3,83 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 3,03-2,83 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,95-1,52 (м, 3H).

Пример 21. (R,E)-N-(1-(2-циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

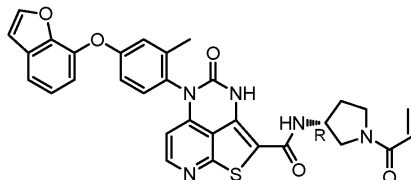


В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 120 мг, 0,212 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбальдегид (64 мг, 0,64 ммоль), пиперидин (0,3 мл), уксусную кислоту (0,1 мл), диоксан (10 мл) и молекулярные сита 4Å (1 г) и перемешивали реакцию смесь при

100°C в течение 1 ч под N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (69 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 648,7; m/z по результатам анализа: 649,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,27 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,07-6,01 (м, 1H), 5,08-4,92 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 1H), 4,53-4,37 (м, 2H), 4,35-4,22 (м, 1H), 4,09-3,70 (м, 3H), 3,65-3,36 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 4H), 1,99-1,73 (м, 2H), 1,69-1,57 (м, 4H).

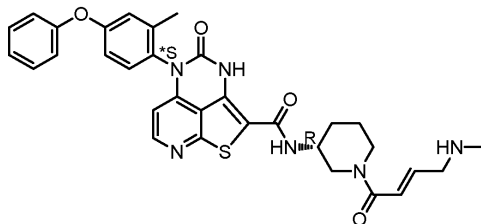
Пример 22. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением бензофуран-7-ол (промежуточное соединение 8) вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 579,6; m/z по результатам анализа: 580,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H), 7,00-6,87 (м, 2H), 6,70-6,53 (м, 1H), 6,33-6,24 (м, 1H), 6,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,03-3,48 (м, 4H), 2,37-2,04 (м, 5H).

Пример 23. (R,E)-5-(\*)S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



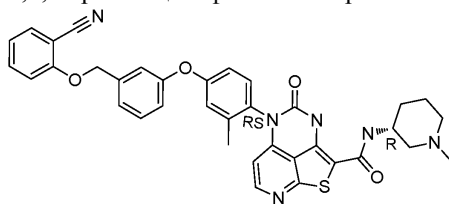
Стадия А: трет-бутил (R,E)-метил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным примеру 104 (в том числе способ А хирального разделения после Стадии F с получением атропоизомера \*)S) и применяя (R)-5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) и (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 10).

Стадия В. (R,E)-5-(\*)S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В колбу, содержащую трет-бутил

(R,E)-метил(4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат (52 мг, 0,075 ммоль) добавляли MeOH (4,0 мл) и концентрированный водный раствор HCl (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (32 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,74-6,60 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,54-3,91 (м, 3H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 4H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H).

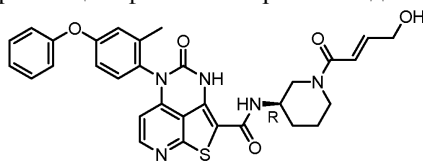
Пример 24. (R)-5-(4-(3-((2-Цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали по способу из примера 52 Стадии В и применяли (R)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 78) вместо (R)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{36}H_{32}N_6O_4S$ , 644,7;  $m/z$  по результатам анализа: 645  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 3H), 7,17-7,05 (м, 3H), 7,04-6,93 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05-3,92 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,85-1,65 (м, 2H), 1,61-1,47 (м, 1H), 1,45-1,30 (м, 1H).

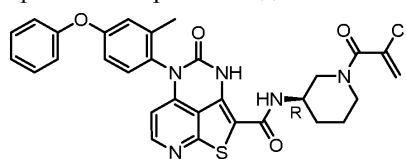
Пример 25. (S,E)-N-(1-(4-Гидроксибут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-I в примере 1 и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением (E)-4-гидроксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 13) вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7;  $m/z$  по результатам анализа: 584,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,29 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,88-6,77 (м, 1H), 6,71-6,61 (м, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 4,53-3,90 (м, 5H), 3,24-3,12 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 26. (R)-N-(1-(2-Хлоракрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

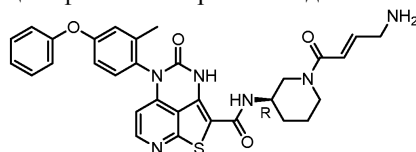


Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 104 с применением 2-хлорпроп-2-еновой кислоты и (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H=ClN_5O_4S$ , 588,1;  $m/z$  по результатам анализа: 588,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,42-8,37 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,22-6,06 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,48-4,13 (м, 1H), 4,12-3,83 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 27. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



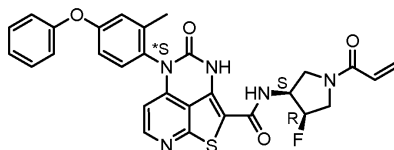
Стадия А. трет-бутил (R,E)-5-(4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Указанное в назва-

нии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 104 с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата и (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, описанных на Стадии В примера 131, с применением трет-бутил (R,E)-(4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ , 582,7;  $m/z$  по результатам анализа: 583,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,38-8,31 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,85-6,78 (м, 1H), 6,77-6,67 (м, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 4,57-3,89 (м, 3H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,17-2,01 (м, 4H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H).

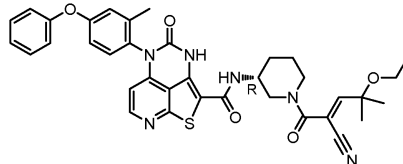
Пример 28. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ , 557,6;  $m/z$  по результатам анализа: 558,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,67-6,53 (м, 1H), 6,36-6,26 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 5,81-5,74 (м, 1H), 5,39-5,16 (м, 1H), 4,19-3,84 (м, 3H), 3,81-3,52 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

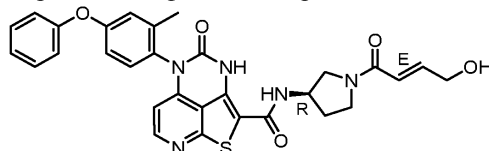
Пример 29. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 200 мг, 0,35 ммоль), 2-этокси-2-метилпропанол (123 мг, 1,1 ммоль), пиперидин (0,3 мл) и EtOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до суха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (154 мг, выход 63,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{36}H_{36}N_6O_5S$ , 664,8;  $m/z$  по результатам анализа: 665,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,31 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,92-6,69 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,62-3,89 (м, 3H), 3,60-3,34 (м, 3H), 3,19-2,86 (м, 1H), 2,21-2,20 (м, 4H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 2H), 1,50-1,21 (м, 9H).

Пример 30. (R,E)-N-(1-(4-ГидроксIBUT-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



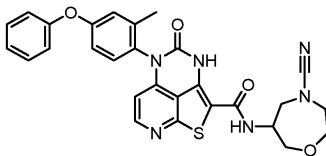
Указанное в названии соединение получали по способу примера 104 и применяли (E)-4-гидроксIBUT-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 13) вместо метилсульфонилпропановой кислоты.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ , 569,6;  $m/z$  по результатам анализа: 570,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,90 (м, 1H), 6,81-6,67 (м, 1H), 6,46-6,25 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,09-4,90 (м, 1H), 4,57-4,37 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,88-3,38 (м, 4H), 2,22-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H).



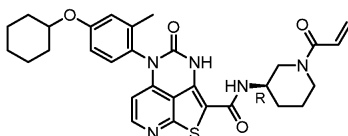
Пример 31. N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-I в примере 1 и с применением трет-бутил-6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением бромцианида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6; m/z по результатам анализа: 541,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,26 (с, 1H), 8,40-8,26 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,04-5,86 (м, 1H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,80-3,66 (м, 3H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 3H), 2,03 (с, 3H).

Пример 32. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

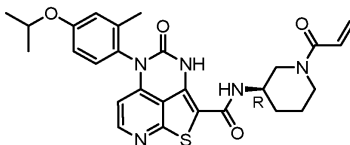


Стадия А. 2-Хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилин]пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-4-(4-гидрокси-2-метиланилино)пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение 14) (1 г, 4 ммоль), циклогексанол (1,16 г, 11,6 ммоль) и  $PPh_3$  (1,5 г, 5,7 ммоль) и THF (20 мл) при 0°C добавляли DIAD (1,17 г, 5,79 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (400 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилино]пиридин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{33}N_5O_4S$ , 559,7; m/z по результатам анализа: 560,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,87-6,71 (м, 1H), 6,27-6,14 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,55-3,88 (м, 4H), 3,25-3,11 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 3H), 1,90-1,69 (м, 4H), 1,65-1,36 (м, 7H).

Пример 33. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 4-Изопропокси-2-метил-1-нитробензол. В круглодонную колбу добавляли 3-метил-4-нитрофенол (5,0 г, 33 ммоль),  $K_2CO_3$  (9,0 г, 65 ммоль), DMF (20 мл) и 2-йодпропан (8,3 г, 460 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. К смеси добавляли воду с образованием желтого осадка. Смесь фильтровали и промывали осадок водой и высушивали в вакууме с получением указанного в названии соединения (5,0 г, выход 78%).

Стадия В. 4-Изопропокси-2-метиланилин. В круглодонную колбу добавляли 4-изопропокси-2-метил-1-нитробензол (5,0 г, 26 ммоль) и MeOH (100 мл). Реакционную смесь откачивали при пониженном давлении и заполняли  $N_2$  (3 $\times$ ) и добавляли Pd/C (10% на углеродном носителе; 500 мг). Смесь откачивали при пониженном давлении и заполняли с  $N_2$  (3 $\times$ ), затем откачивали при пониженном давлении и заполняли  $H_2$ . Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере  $H_2$ . Смесь отфильтровывали через диатомовую землю и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (3,5 г, выход 83%).

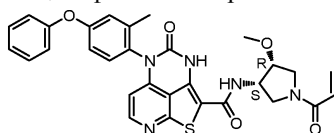
Стадия С. 2-Хлор-4-(4-изопропокси-2-метиланилино)пиридин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу добавляли 4-изопропокси-2-метиланилин (1 г, 6 ммоль), 2-хлор-4-иодипиридин-3-карбонитрил (2,0

г, 7,6 ммоль), DPEPhos [бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир] (650 мг, 1,2 ммоль), ацетат палладия (II) (135 мг, 0,600 ммоль) и  $K_3PO_4$  (3,5 г, 16 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и нагревали до 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (2,34 г, выход 65,0%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-(4-изопропокси-2-метиланилино)пиперидин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_4S$  519,6; m/z по результатам анализа: 520,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,18-8,01 (м, 1H), 7,33-7,15 (м, 1H), 7,04-6,87 (м, 2H), 6,85-6,67 (м, 1H), 6,22-6,02 (м, 1H), 5,89 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,74-5,60 (м, 1H), 4,78-4,56 (м, 1H), 4,57-3,86 (м, 2H), 3,84-3,68 (м, 1H), 3,17-2,90 (м, 1H), 2,85-2,59 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,82-1,55 (м, 2H), 1,52-1,36 (м, 1H), 1,35-1,24 (м, 6H).

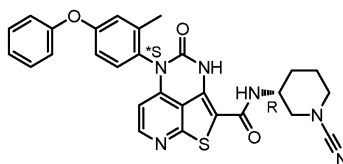
Пример 34. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии A-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 11) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$  569,6; m/z по результатам анализа: 570,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,62-6,47 (м, 1H), 6,23-6,10 (м, 1H), 5,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,72-5,63 (м, 1H), 4,75-4,49 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,82-3,60 (м, 2H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 3H), 2,05 (с, 3H).

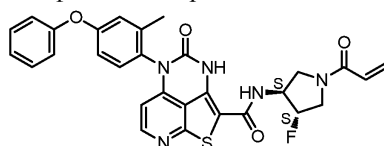
Пример 35. (R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии A-I (включая способ A хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с использованием бромцианида вместо проп-2-еноил хлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$  524,6; m/z по результатам анализа: 525,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,18 (уш, 1H), 8,36-8,25 (м, 1H), 8,23-8,08 (уш, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,00-5,86 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 1H).

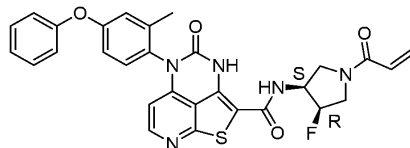
Пример 36. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии A-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$  557,6; m/z по результатам анализа: 558,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,70-6,56 (м, 1H), 6,39-6,28 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,83-5,74 (м, 1H), 5,35-5,16 (м, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,10-3,74 (м, 4H), 2,12 (с, 3H).

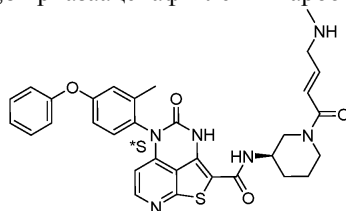
Пример 37. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ , 557,6;  $m/z$  по результатам анализа: 558,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,42-7,21 (м, 3H), 7,16-7,07 (м, 1H), 7,07-6,97 (м, 3H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,61-6,45 (м, 1H), 6,25-6,15 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,74-5,64 (м, 1H), 5,35-5,10 (м, 1H), 4,81-4,61 (м, 1H), 4,06-3,84 (м, 2H), 3,80-3,47 (м, 2H), 2,04 (с, 3H).

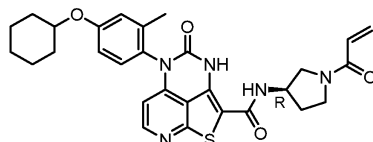
Пример 38. (R,E)-5-( $^*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 104 с применением (E)-4-[трет-Бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 10) и (R)-5-( $^*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоноксамида (пример 98). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 596,7;  $m/z$  по результатам анализа: 597,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,38-8,31 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 1H), 6,74-6,61 (м, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 4,57-3,89 (м, 3H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,17-2,01 (м, 4H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H).

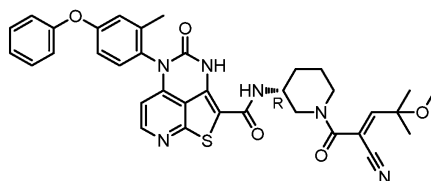
Пример 39. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-I в примере 33 и с применением йодоциклогексана вместо 2-йодопропана на стадии 1 и трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (R)-3-аминопиперидина-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 545,7;  $m/z$  по результатам анализа: 546,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,73-6,55 (м, 1H), 6,37-6,26 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,85-5,71 (м, 1H), 4,73-4,58 (м, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 4,07-3,52 (м, 4H), 2,43-2,11 (м, 5H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,68-1,41 (м, 6H).

Пример 40. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

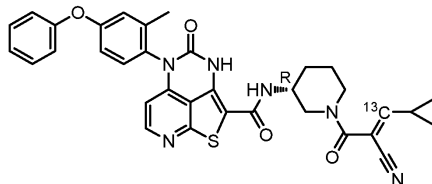


В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 250 мг, 0,44 ммоль), 2-метокси-2-метилпропанол (225 мг, 2,2 ммоль),  $\text{EtOH}$  (5 мл) и пиперидин (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха и

очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (80 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_5S$ , 650,7;  $m/z$  по результатам анализа: 651,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,92-6,69 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,56-3,83 (м, 3H), 3,6-3,32 (м, 1H), 3,29-3,22 (м, 3H), 3,18-2,82 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 4H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 6H).

Пример 41. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3- $^{13}C$ -циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

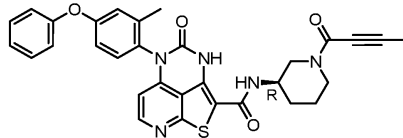


Стадия А.  $^{13}C$ -Циклопропанкарбальдегид. Раствор  $^{13}C$ -DMF (500 мг, 6,75 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли к циклопропан магнийбромиду в THF (0,5 М, 14,8 мл, 7,42 ммоль), охлажденном на ледяной бане в атмосфере  $N_2$  в течение 5 мин. Смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь подкисляли с помощью 3 М водного раствора HCl, экстрагировали с помощью  $Et_2O$ , высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде бледно-желтого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3- $^{13}C$ -циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 200 мг, 0,35 ммоль) и  $^{13}C$ -циклопропанкарбальдегида (100 мг, 1,4 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли пиперидин (60 мг, 0,70 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (22 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 619,7;  $m/z$  по результатам анализа: 620,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 7,07-6,96 (м, 3H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,72-6,19 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,24-4,08 (м, 3H), 3,99-3,83 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,16-1,05 (м, 2H), 0,95-0,83 (м, 1H), 0,81-0,74 (м, 1H).

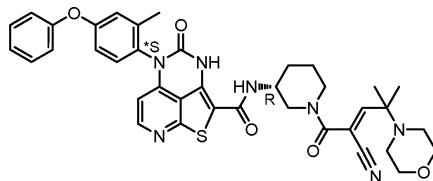
Пример 42. (R)-N-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получают с применением способа примера 104 и с применением бут-2-иновой кислоты вместо 3-метилсульфонилпропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{27}N_5O_4S$ , 565,6;  $m/z$  по результатам анализа: 566,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,32-8,27 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 4,40-3,73 (м, 3H), 3,29-3,02 (м, 1H), 2,92-2,64 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 4H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 1H).

Пример 43. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинонент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

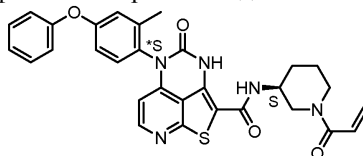
Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 104, с применением 2-цианоуксусной кислоты и (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинонент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В герметичную пробирку добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (50 мг, 0,09 ммоль), 2-метил-2-морфолинопропанол (20 мг, 0,13 ммоль), пиперидин (9 мг, 0,1 ммоль) и EtOH (3 мл). Герметичную пробирку нагревали до 105°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (39 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S, 705,8; m/z по результатам анализа: 706,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,90-6,78 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,55-3,82 (м, 3H), 3,81-3,63 (м, 4H), 3,47-3,35 (м, 0,5H), 3,29-2,86 (м, 1,5H), 2,71-2,51 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,60 (м, 4H), 1,41-1,24 (м, 6H).

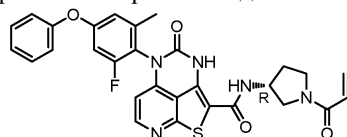
Пример 44. (S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *S*) и с применением трет-бутил(3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 553,6; m/z по результатам анализа: 554,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-6,94 (м, 5H), 6,88-6,73 (м, 1H), 6,20 (д, J=17,3 Гц, 1H), 6,13-5,97 (м, 1H), 5,80-5,62 (м, 1H), 4,64-3,88 (м, 3H), 3,26-3,12 (м, 1H), 3,04-2,89 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 4H), 1,99-1,47 (м, 3H).

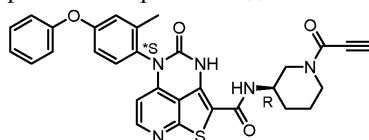
Пример 45. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-G в примере 1 и с применением 2-фтор-6-метил-4-феноксифениламина (промежуточное соединение 9) вместо 2-метил-4-феноксифениламина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]пропан-2-ол (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36-8,28 (уш, 1H), 7,57-7,41 (м, 2H), 7,34-7,10 (м, 3H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 6,75-6,55 (м, 1H), 6,42-6,25 (м, 1H), 6,17-6,04 (м, 1H), 5,86-5,70 (м, 1H), 4,77-4,57 (м, 1H), 4,18-3,51 (м, 4H), 2,48-1,94 (м, 5H).

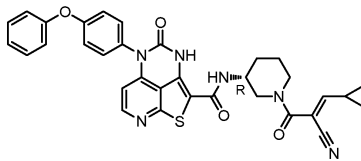
Пример 46. (R)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропилоилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 75, с применением проп-2-иновой кислоты и (R)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 551,6; m/z по результатам анализа: 552,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40-8,26 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,09-6,03 (м, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 4,33-4,13 (м, 1H), 4,05-3,77 (м, 2H), 3,38-3,19 (м, 1H), 3,06-2,85 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 4H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,64-1,49 (м, 1H).

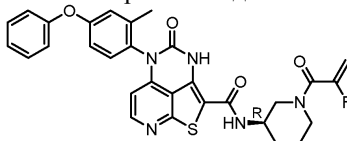
Пример 47. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 75 с применением (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) и (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7;  $m/z$  по результатам анализа: 605,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (дд,  $J=5,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,50-7,31 (м, 4H), 7,29-6,99 (м, 5H), 6,63-6,46 (м, 1H), 6,28-6,10 (м, 1H), 5,48 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 4,53-3,87 (м, 3H), 2,21-0,70 (м, 11H).

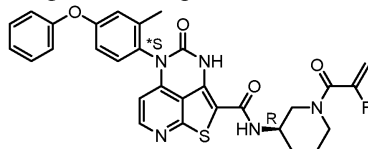
Пример 48. (R)-N-(1-(2-Фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 75 с применением 2-фторпроп-2-еновой кислоты и (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,09-6,05 (м, 1H), 5,28-5,06 (м, 2H), 4,51-3,84 (м, 3H), 3,25-2,85 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,77-1,53 (м, 2H).

Пример 49. (R)-N-(1-(2-Фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

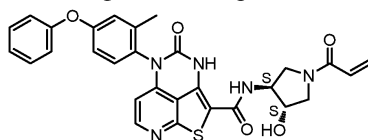


В круглодонную колбу добавляли (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 31 мг, 0,062 ммоль), добавляли DMF (3 мл), 2-фторакриловую кислоту (9 мг, 0,01 ммоль), триэтиламин (21 мг, 0,188 ммоль), НАТУ (47 мг, 0,124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и собирали осадок фильтрованием, затем очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,30-5,10 (м, 2H), 4,63-3,77 (м, 3H), 3,29-2,75 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H).

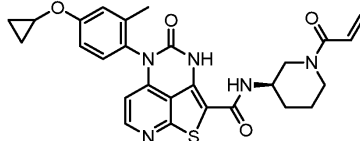
Пример 50. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,66-6,54 (м, 1H), 6,34-6,24 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,76 (дт,  $J=10,5, 1,9$ , 1H), 4,50-4,32 (м, 2H), 4,09-3,49 (м, 4H), 2,11 (с, 3H).

Пример 51. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 4-(Циклопропокси)-2-метил-1-нитробензол. В реакционную пробирку добавляли 3-метил-4-нитрофенол (3,1 г, 20 ммоль), бромциклопропан (4,9 г, 40 ммоль), KI (3,4 г, 20 ммоль), карбонат цезия (6,6 г, 20 ммоль) и NMP (20 мл) и нагревали до 170°C в течение 2 ч. в микроволновой печи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (0,85 г, выход 22%) в виде коричневой жидкости.

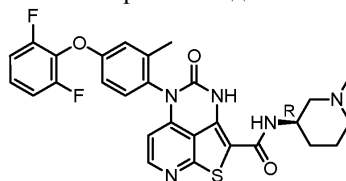
Стадия В. 4-(Циклопропокси)-2-метиланилин. Смесь 4-(циклопропокси)-2-метил-1-нитробензола (450 мг, 2,3 ммоль) и Pd/C (24 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в течение 5 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали фильтрат досуха, получая указанное в названии соединение (310 мг, выход 82%) в виде коричневой жидкости, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия С. 2-Хлор-4-[4-(циклопропокси)-2-метиланилин]пиперидин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу добавляли 4-(циклопропокси)-2-метиланилин (420 мг, 2,6 ммоль), 2-хлор-4-иодипиперидин-3-карбонитрил (885 мг, 3,35 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (58 мг, 0,26 ммоль), DPEphos (280 мг, 0,51 ммоль), карбонат цезия (1,7 г, 5,2 ммоль) и диоксан (20 мл) и перемешивали при 110°C в течение 15 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (530 мг, выход 69%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-[4-(циклопропокси)-2-метиланилино]пиперидин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 517,6; m/z по результатам анализа: 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,26 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,85-6,71 (м, 1H), 6,24-6,13 (м, 1H), 6,07-6,00 (м, 1H), 5,77-5,67 (м, 1H), 4,61-3,87 (м, 3H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 4H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H), 0,88-0,77 (м, 2H), 0,76-0,67 (м, 2H).

Пример 52. (R)-5-(4-(2,6-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



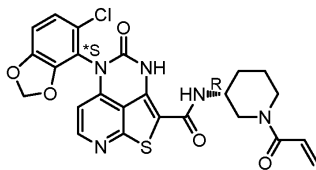
Стадия А. (R)-5-(4-(2,6-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1, применяя 2,6-дифторфенол вместо фенола на стадии А и применяя трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2,6-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (120 мг, 0,22 ммоль) и DCM (5 мл) и обрабатывали формальдегидом (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли NaBH(АсО)<sub>3</sub> (95 мг, 0,45 ммоль) и поддерживали реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (59 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 549,6; m/z по результатам анализа: 550,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,33-8,25 (м, 1H), 8,12-8,00 (м, 1H), 7,48-7,29 (м, 4H), 7,11-7,05 (м, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 5,94-5,84 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,76-2,69 (м, 1H), 2,25 (с, 3H),

2,07 (с, 3H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 1H).

Пример 53. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

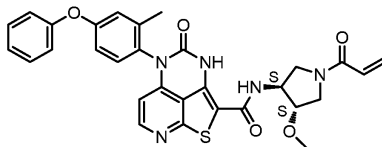


Стадия А. 2-Хлор-4-[(5-хлор-1,3-бензодиоксол-4-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил. Смесь 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (1,6 г, 9,3 ммоль), 5-хлор-1,3-бензодиоксол-4-амин (1,6 г, 9,3 ммоль), DPEphos (1,0 г, 1,9 ммоль), Pd(AcO)<sub>2</sub> (0,21 г, 0,93 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5,0 г, 23 ммоль) в диоксане (80 мл) нагревали с обратным холодильником под N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (2,2 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии D-I в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропизомера \*S) и с применением 2-хлор-4-[(5-хлор-1,3-бензодиоксол-4-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксанилино)пиридин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 526,0; m/z по результатам анализа: 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,23-6,15 (м, 1H), 6,11-6,07 (м, 2H), 5,78-5,65 (м, 1H), 4,56-4,48 (м, 0,5H), 4,31-4,23 (м, 0,5H), 4,20-4,12 (м, 0,5H), 4,05-3,87 (м, 1,5H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

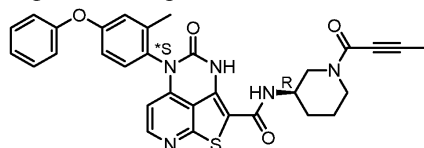
Пример 54. N-(3S,4S)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 569,6; m/z по результатам анализа: 570,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,68-6,53 (м, 1H), 6,37-6,23 (м, 1H), 6,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,83-5,71 (м, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,08-3,77 (м, 3H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример 55. (R)-N-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



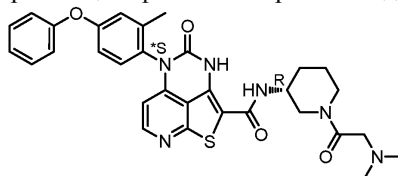
Стадия А. (R)-5-(\*)S-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропизомера \*S) и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. Стадия В. (R)-N-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Обеспечивали реакцию смеси (R)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 25 мг, 0,050 ммоль), бут-2-иновой кислоты (25 мг, 0,30 ммоль), NATU (50 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламина (20 мг, 0,20 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безвод-



ным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 565,6;  $m/z$  по результатам анализа: 566,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,38-8,27 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,48-4,22 (м, 2H), 4,13-3,92 (м, 1H), 3,40-3,16 (м, 1H), 3,06-2,80 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 4H), 1,94-1,80 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 1H).

Пример 56. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*\text{S}$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

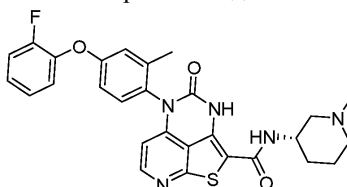


Стадия А. трет-Бутил N-[(3R)-1-[2-(диметиламино)ацетил]-3-пиперидил]карбамат. Раствор трет-бутил N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (400 мг, 2 ммоль), 2-(диметиламино)уксусной кислоты (226 мг, 2,19 ммоль), НАТУ (0,91 мг, 2,4 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,0 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выливали в воду. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла.

Стадия В. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*\text{S}$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*\text{S}$ ) и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-2-(диметиламино)этанона (промежуточное соединение 43) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 584,7;  $m/z$  по результатам анализа: 585,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,00 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,26-3,74 (м, 3H), 3,61-3,40 (м, 2H), 3,27-3,04 (м, 2H), 2,49-2,34 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,93-1,70 (м, 2H), 1,68-1,52 (м, 1H).

Пример 57. (R)-5-(4-(2-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-5-(4-(2-Фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор 5-(4-(2-фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (218 мг, 0,501 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,5 ммоль) и НАТУ (380 мг, 1,0 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

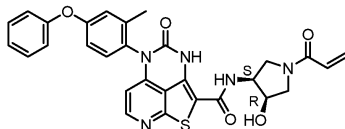
Добавляли воду и выделяли образовавшийся осадок фильтрованием с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в  $\text{MeOH}$  (4 мл) и  $\text{HCl}$  (4 мл) и полученную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (200 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (110 мг, 0,21 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (135 мг, 0,640 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (67 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,54 (с, 1H), 8,33-8,21 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,31-7,18 (м, 4H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 6,06-5,97 (м, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,77-2,60 (м, 5H), 2,15-2,06 (м, 3H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H).

Пример 58. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-

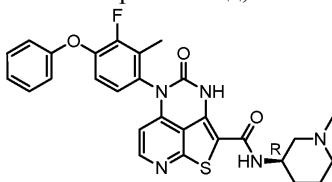
оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6; m/z по результатам анализа: 556,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,67-6,51 (м, 1H), 6,32-6,22 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,80-5,68 (м, 1H), 4,65-4,52 (м, 1H), 4,51-4,38 (м, 1H), 4,06-3,85 (м, 1H), 3,73-3,49 (м, 3H), 2,10 (с, 3H).

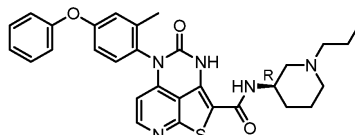
Пример 59. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



К смеси (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (50 мг, 0,1 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (6 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (62 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь охлаждали, перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (36 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$ , 531,6; m/z по результатам анализа: 532,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,39-8,29 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,18-6,10 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,82-2,64 (м, 5H), 2,12 (с, 3H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,70-1,57 (м, 1H).

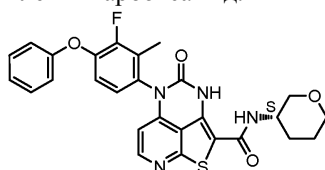
Пример 60. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли пропанол (0,045 мл, 0,6 ммоль). Его перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (190 мг, 0,90 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. pH раствора доводили до  $pH > 7$  с применением 2 М водного NaOH и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (75 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{31}N_5O_3S$ , 541,7; m/z по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,25 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,93 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,79-2,64 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 5H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 3H), 0,84 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Пример 61. (S)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

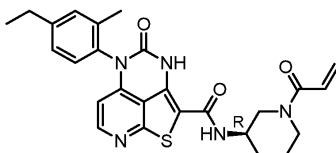


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии В-I в примере 1 и с применением 2-фтор-3-метил-4-нитро-1-феноксифенола (промежуточное соединение 18, стадия В) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии В и с применением (3S)-

тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$ , 518,6;  $m/z$  по результатам анализа: 519,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,14-6,98 (м, 4H), 6,03 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,30-3,12 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 3H).

Пример 62. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

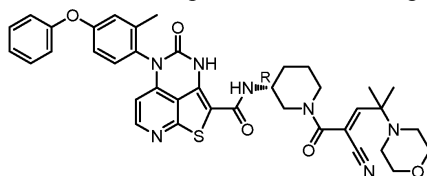


Стадия А. 4-Этил-2-метиланилин. К смеси 4-бром-2-метиланилина (1,86 г, 10 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (10 г, 30 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (146 мг, 0,200 ммоль) в сосуде Шленка в атмосфере  $N_2$  добавляли сухой THF (30 мл). К перемешиваемой суспензии добавляли триалкилборан (3,0 мл, 1 М раствор в THF, 3,0 ммоль) одной порцией и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до  $0^\circ C$  и гасили путем добавления 10% водного NaOH и 30% водного  $H_2O_2$ . После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водным  $FeSO_4$  и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (1,1 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии С-I в примере 1 и с применением 4-этил-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ , 489,6;  $m/z$  по результатам анализа: 490,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,36-7,14 (м, 3H), 6,89-6,64 (м, 1H), 6,09 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 5,85 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,67 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,52-4,14 (м, 1H), 4,08-3,92 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 1H), 3,15-2,88 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 3H), d 2,80-2,60 (м, 3H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,78-1,58 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 1H), 1,23 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

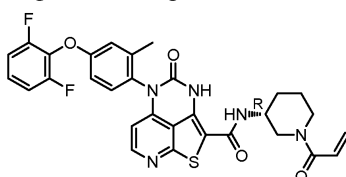
Пример 63. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В герметичную пробирку добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 150 мг, 0,27 ммоль), 2-метил-2-морфолинопропанол (65 мг, 0,41 ммоль), пиперидин (30 мг, 0,35 ммоль) и EtOH (3 мл) и нагревали до  $105^\circ C$  в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (37 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{38}H_{39}N_7O_5S$ , 705,8;  $m/z$  по результатам анализа: 706,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,89-6,78 (м, 1H), 6,08-6,02 (м, 1H), 4,52-3,87 (м, 3H), 3,80-3,61 (м, 4H), 3,52-3,35 (м, 1H), 3,25-2,85 (м, 1H), 2,74-2,51 (м, 4H), 2,15-2,10 (м, 3H), 2,08-1,57 (м, 4H), 1,36-1,26 (м, 6H).

Пример 64. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

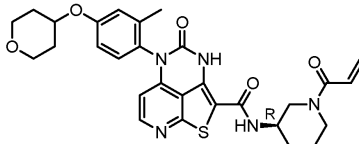


Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, ста-

дии А-I в примере 1 и с применением 2,6-дифторфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$ , 589,6; m/z по результатам анализа: 590,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,21-7,10 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,27-6,12 (м, 1H), 6,05-5,98 (м, 1H), 5,78-5,64 (м, 1H), 4,61-3,84 (м, 3H), 3,24-3,07 (м, 1H), 2,98-2,79 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,94-1,48 (м, 3H).

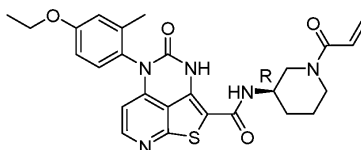
Пример 65. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-(2-метил-4-тетрагидропиран-4-илоксианилино)пиперидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 31) вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{31}N_5O_5S$ , 561,7; m/z по результатам анализа: 562,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31-8,27 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,81-6,77 (м, 1H), 6,22-6,17 (м, 1H), 6,04-6,00 (м, 1H), 5,74-5,69 (м, 1H), 4,68-4,58 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 1H), 4,07-3,85 (м, 4H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,02 (м, 3H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,55-1,50 (м, 1H).

Пример 66. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

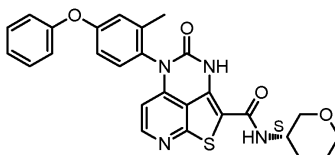


Стадия А. 4-Этокси-2-метил-1-нитробензол. К смеси 3-метил-4-нитрофенола (5,0 г, 33 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,6 г, 98,6 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли бромэтан (8,9 г, 82 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду с образованием желтого осадка. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в названии соединения (4,5 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии В-I в примере 1 и с применением 4-этокси-2-метил-1-нитробензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксibenзола на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_4S$ , 505,6; m/z по результатам анализа: 506,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,22 (м, 1H), 7,29-7,16 (м, 1H), 7,01-6,88 (м, 2H), 6,87-6,70 (м, 1H), 6,26-6,12 (м, 1H), 6,04-5,94 (м, 1H), 5,77-5,65 (м, 1H), 4,57-3,89 (м, 5H), 3,21-3,05 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,78-1,49 (м, 2H), 1,44-1,35 (м, 3H).

Пример 67. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

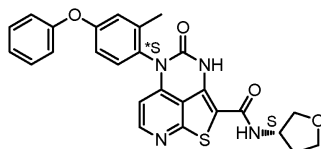


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-G в примере 1 с применением (3S)-тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ , 500,6; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,23 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 7,03-6,90 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,00-3,84 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,78-1,50 (м, 3H).

Пример 68. (S)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-

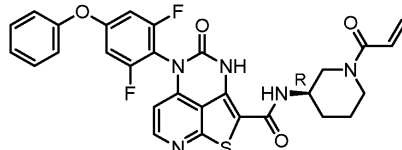
3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением (3S) -тетрагидрофуран-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ , 486,5; m/z по результатам анализа: 487,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40-8,27 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,08 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,65-4,50 (м, 1H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,88-3,65 (м, 2H), 2,35-2,21 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H).

Пример 69. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

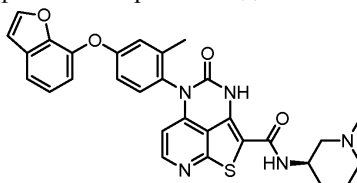


Стадия А. 1,3-Дифтор-2-нитро-5-феноксифензол. 3,5-Дифтор-4-нитрофенол (промежуточное соединение 26) (493 мг, 2,82 ммоль) растворяли в  $CH_3CN$  (45 мл, 860 ммоль) и добавляли (2-триметилсилилфенил)трифторметансульфонат (1,0 мл, 4,2 ммоль), а затем фторид цезия (1,28 г, 8,45 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь промывали насыщенным водным NaCl (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью  $Et_2O$  (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (450,7 мг, выход 63,70%) в виде желтого масла.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии В-І в примере 1 и с применением 1,3-дифтор-2-нитро-5-феноксифензола вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии В и с применением трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{23}F_2N_5O_4S$ , 575,6; m/z по результатам анализа: 576,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,51 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,05 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,83 Гц, 2H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 6,69 (д, J=9,09 Гц, 2H), 6,62 (дд, J=16,67, 10,61 Гц, 1H), 6,25-6,51 (м, 1H), 6,16-6,24 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 1H), 5,38-5,52 (м, 1H), 3,87-4,22 (м, 2H), 3,27-3,77 (м, 3H), 1,87-2,13 (м, 2H), 1,62-1,85 (м, 2H).

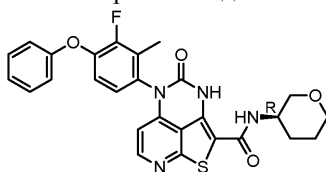
Пример 70. (R)-5-(4-(Бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Г в примере 1 и с применением бензофуран-7-ол (промежуточное соединение 8) вместо фенола на стадии А и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6; m/z по результатам анализа: 554,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 2H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 6,10-6,05 (м, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,91-2,68 (м, 5H), 2,10 (с, 3H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H).

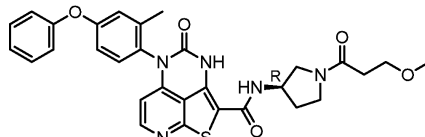
Пример 71. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии В-I в примере 1 и с применением 2-фтор-3-метил-4-нитро-1-феноксibenзола (промежуточное соединение 18, стадия В) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии В и с применением (3R)-тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$ , 518,6; m/z по результатам анализа: 519  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,13-6,96 (м, 4H), 6,03 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,28-3,12 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 3H).

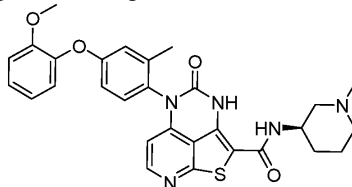
Пример 72. (R)-N-(1-(3-Метоксипропанол)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа Примера 104 и с применением 3-метоксипропановой кислоты вместо 3-метилсульфонилпропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ , 571,6; m/z по результатам анализа: 572,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$ , 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$ , 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 3H), 3,56-3,38 (м, 2H), 3,34-3,30 (м, 3H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,35-2,17 (м, 1H), 2,16-1,99 (м, 4H).

Пример 73. (R)-5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

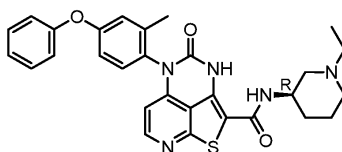


Стадия А. (R)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 200 мг, 0,45 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли каплю DMF и затем оксалилхлорид (284 мг, 2,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали досуха и разбавляли в DCM. Добавляли триэтиламин (226 мг, 2,24 ммоль) и трет-бутил(3R)-аминопиперидин-1-карбоксилат (107 мг, 0,536 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество разбавляли в MeOH, добавляли концентрированную HCl и концентрировали раствор досуха с получением указанного в названии соединения (150 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К смеси (R)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (98 мг, 0,17 ммоль) и формальдегида (0,5 mL, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (15 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (110 мг, 0,52 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (52 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ , 543,6; m/z по результатам анализа: 544,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 6,82-6,68 (м, 1H), 5,88 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3,42-3,90 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,11-1,95 (м, 5H), 1,82-1,65 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 1H), 1,46-1,30 (м, 1H).

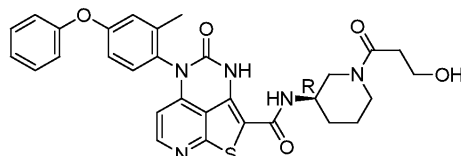
Пример 74. (R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ацетальдегид (99 мг, 2,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (190 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и доводили pH до  $\text{pH} > 7$  с помощью 2 М водного NaOH. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (44 мг, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08-7,98 (м, 3H), 6,95-6,83 (м, 1H), 5,91 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 5H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,46-1,38 (м, 1H), 1,01 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

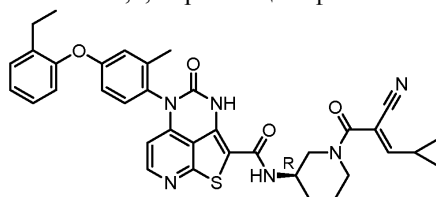
Пример 75. (R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 120 мг, 0,22 ммоль), 3-гидроксипропановой кислоты (40 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (110 мг, 0,29 ммоль), диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (58 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,34-8,25 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,09-6,02 (м, 1H), 4,54-4,03 (м, 2H), 3,98-3,78 (м, 3H), 3,18-3,00 (м, 1H), 2,88-2,46 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,76-1,60 (м, 1H), 1,62-1,45 (м, 1H).

Пример 76. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

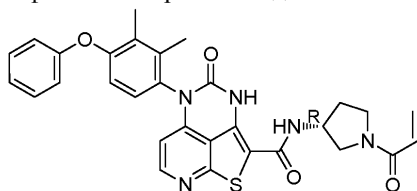


Стадия А. (R)-5-(4-(2-Этилфенокси)-2-метилфенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-этилфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К смеси (R)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (70 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламина (28 мг, 0,28 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 17) (36 мг, 0,26 ммоль) и НАТУ (100 мг, 0,27 ммоль) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (60 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 646,8;  $m/z$  по результатам анализа: 647,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37-8,29 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,57-6,47 (м, 1H), 6,07-6,03 (м, 1H), 4,33-4,06 (м, 1H), 4,15-3,93 (м, 2H), 3,28-2,98 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,08-1,94 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,84-1,56 (м, 2H), 1,27-1,56 (м, 5H), 1,07-1,78 (м, 2H).

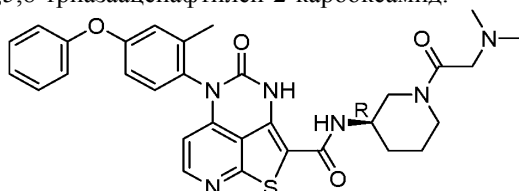
Пример 77. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,3-диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1 и с применением 1-фтор-2,3-диметил-4-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,26-8,11 (уш, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,09 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 6,84 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,60-6,47 (м, 1H), 6,17-6,10 (м, 1H), 5,94-5,79 (м, 1H), 5,66-5,60 (м, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,15-2,06 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,96-1,91 (м, 1H).

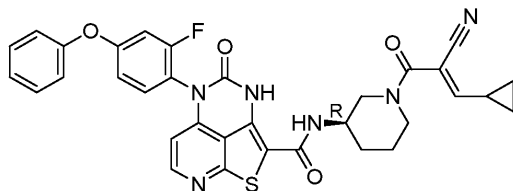
Пример 78. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 120 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (47 мг, 0,34 ммоль), НАТУ (102 мг, 0,268 ммоль) и триэтиламин (0,128 мл, 0,896 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (36 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 584,7;  $m/z$  по результатам анализа: 585,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$ , 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,00 (д,  $J=4,9$ , 1H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,79-3,59 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,23-3,06 (м, 2H), 2,52-2,31 (м, 6H), 2,10 (с, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 1,74-1,49 (м, 2H).

Пример 79. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Фтор-1-нитро-4-феноксифенол. К смеси 3-фтор-4-нитрофенола (2,0 г, 13 ммоль), фенилбороновой кислоты (2,33 г, 19,1 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (4,6 г, 25 ммоль) и триэтиламина (6,4 г, 64 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли молекулярные сита (порошок 4А <50 мкм, 2 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ , фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (2,7 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

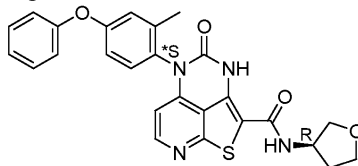
Стадия В. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии В-Н в примере 1 и с применением 2-фтор-1-нитро-4-феноксифенола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксифенола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.



Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,30 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (61 мг, 45 ммоль), НАТУ (2,27 г, 5,96 ммоль) и триэтиламина (150 мг, 1,5 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (124 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{27}FN_6O_4S$ , 622,7; m/z по результатам анализа: 623,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 3H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,66-6,47 (м, 1H), 6,15 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,99-3,72 (м, 2H), 3,10-2,68 (м, 2H), 2,00-1,71 (м, 3H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,56-1,37 (м, 1H), 1,18-1,05 (м, 2H), 1,02-0,68 (м, 2H).

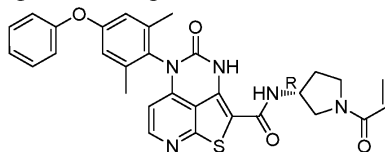
Пример 80. (R)-5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор 5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) (30 мг, 0,072 ммоль), НАТУ (55 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламина (22 мг, 0,22 ммоль) в безводном DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли (3R)-тетрагидрофуран-3-амин (10 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (27 мг, выход 99%) в виде слегка желтоватого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ , 486,5; m/z по результатам анализа: 487,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H).

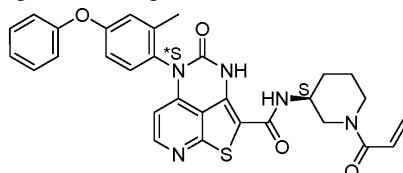
Пример 81. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,6-диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1 и с применением 5-фтор-1,3-диметил-2-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6; m/z по результатам анализа: 554,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,27 (м, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,84 (с, 2H), 6,61-6,48 (м, 1H), 6,20-6,13 (м, 1H), 5,98-5,92 (м, 1H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,59-4,46 (м, 1H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,63-3,45 (м, 2H), 2,27-2,02 (м, 2H), 2,01 (с, 6H).

Пример 82. (S)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

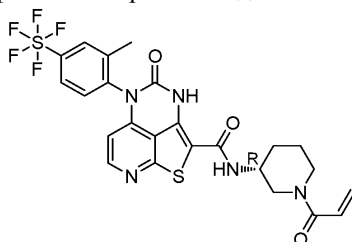


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*S*) и с применением трет-бутил(3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6; m/z по результатам анализа: 554,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,22 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,87-6,72 (м, 1H), 6,29-6,14 (м, 1H), 6,08-5,96 (м, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,53-3,95 (м, 3H), 3,28-3,10 (м, 1H), 3,04-2,84 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 4H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,82-

1,68 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 1H).

Пример 83. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

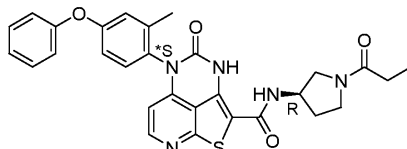


Стадия А. 2-Метил-4-(пентафторсульфанил)анилин. К перемешиваемому раствору 2-метил-4-(пентафторсульфанил)нитробензола (1,5 г, 5,7 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли порошок Fe (1,28 г, 22,8 ммоль) с последующим медленным добавлением концентрированной HCl (2,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили реакцию путем выливания в ледяную воду и нейтрализовали карбонатом натрия. Реакцию экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (1,13 г, выход 85%) в виде коричневого масла.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Г в примере 1 и с применением 2-метил-4-(пентафторсульфанил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 587,6; m/z по результатам анализа: 588,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36-8,28 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,25-6,15 (м, 1H), 6,06-6,00 (м, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,59-3,89 (м, 3H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H).

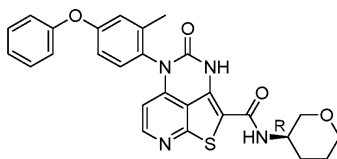
Пример 84. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36, 60 мг, 0,12 ммоль), DCM (2 мл) и триэтиламина (30 мг, 0,3 ммоль) добавляли пропаноилпропаноат (39 мг, 0,3 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной флеш хроматографией (SiO<sub>2</sub>), затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (27 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (с, 1H), 8,39-8,33 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,06-6,00 (м, 1H), 5,76-5,63 (м, 1H), 4,73-4,59 (м, 1H), 3,91-3,78 (м, 1H), 3,74-3,35 (м, 3H), 2,41-2,20 (м, 3H), 2,14-2,10 (м, 3H), 2,09-1,86 (м, 1H), 1,22-1,13 (м, 3H).

Пример 85. (R)-Тетрагидро-2H-пиран-3-ил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат.

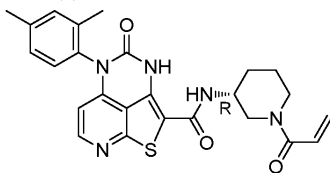


К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27, 150 мг, 0,36 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли каплю DMF и затем оксалилхлорид (230 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали досуха и разбавляли в DCM. Затем добавляли триэтиламин (180 мг, 1,8 ммоль) и (3R)-тетрагидропиран-3-амин (54 мг, 0,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и очищали колоночной

флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (115 мг, выход 64,1%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ , 500,6;  $m/z$  по результатам анализа: 501,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,15-7,03 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,73-1,51 (м, 3H).

Пример 86. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

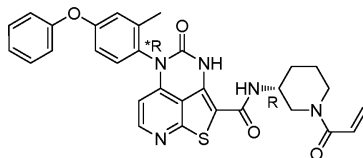


Стадия А. 5-(2,4-Диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии С-Е в примере 1 с применением 2,4-диметиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,59 ммоль) и 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15, 300 мг, 1,9 ммоль) в безводном DMF добавляли НАТУ (570 мг, 1,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (260 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}N_5O_3S$ , 475,6;  $m/z$  по результатам анализа: 476,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,31-10,12 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,14-8,00 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,85-6,69 (м, 1H), 6,14-6,02 (м, 1H), 5,86 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,71-5,62 (м, 1H), 4,51-4,14 (м, 1H), 4,07-3,91 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 1H), 3,13-2,91 (м, 1H), 2,79-2,60 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,71-1,56 (м, 1H), 1,50-1,32 (м, 1H).

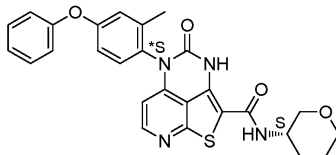
Пример 87. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Е в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) и с применением трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,30 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,87-6,70 (м, 1H), 6,25-6,13 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,57-3,89 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 2,99-2,80 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 88. (S)-5-( $^*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

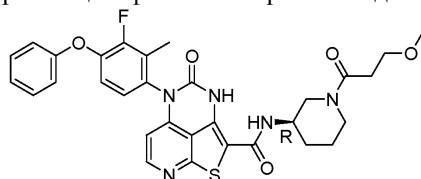


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Е в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*S$ ) и с применением (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ , 500,6;  $m/z$  по результатам анализа: 501,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 3H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,70-1,54

(м, 3H).

Пример 89. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

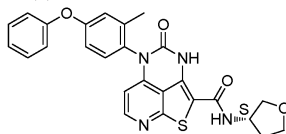


Раствор (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (80 мг, 0,16 ммоль), 3-метоксипропановой кислоты (32 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (31 мг, 0,31 ммоль) и HATU (118 мг, 0,310 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Добавляли воду и отфильтровывали осадок с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (73 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{30}FN_5O_5S$ , 603,7; m/z по результатам анализа: 604,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39-8,26 (м, 1H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,16-6,07 (м, 1H), 4,53-4,29 (м, 1H), 4,13-3,85 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,17-2,98 (м, 1H), 2,86-2,63 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,1,73-1,46 (м, 2H).

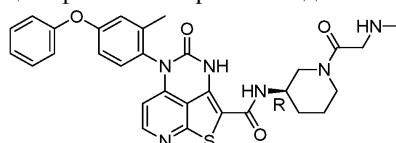
Пример 90. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27, 100 мг, 0,24 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли каплю DMF и затем оксалилхлорид (150 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали досуха и снова разбавляли DCM. Затем добавляли триэтиламин (120 мг, 1,2 ммоль) и (3S)-тетрагидрофуран-3-амин (31 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (60 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ , 486,5; m/z по результатам анализа: 487,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,25 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 5,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 1H).

Пример 91. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

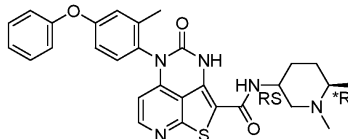


Стадия А. (R)-трет-Бутил метил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,40 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусную кислоту (промежуточное соединение 21, 114 мг, 0,603 ммоль), HATU (230 мг, 0,60 ммоль) и триэтиламин (0,23 мл, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (198 мг, выход 73,0%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-трет-бутилметил(2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат (198 мг, 0,300 ммоль) и HCl в MeOH (3 М, 3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем pH доводили до pH >7 с помощью 2 М водного NaOH. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (95 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ , 570,7; m/z по результатам анализа: 571,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь раствора  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02-7,98 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 5,69-5,62 (м, 1H), 4,10-3,92 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,72-3,52 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,32-3,21 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,81-1,59 (м, 2H), 1,54-1,41 (м, 1H).

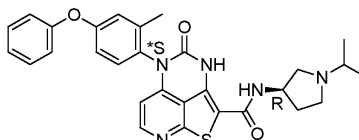
Пример 92. N-(1,6-Диметилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Смесь 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((6R)-6-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 173, 150 мг, 0,29 ммоль),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (123 мг, 0,580 ммоль) и формальдегида (1 мл, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) в DCM (5 мл) подвергали взаимодействию при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,81-1,63 (м, 2H), 1,41-1,32 (м, 3H).

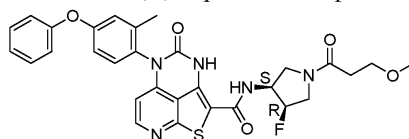
Пример 93. (R)-N-(1-Изопропилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (промежуточное соединение 36, 60 мг, 0,12 ммоль), растворенного в ацетоне, перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (100 мг, 0,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем добавляли  $\text{NaOH}$  (2 мл) и очищали смесь колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (11 мг, 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 5,87 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 2,95-2,75 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,09-1,00 (м, 6H).

Пример 94. N-((3S,4R)-4-Фтор-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



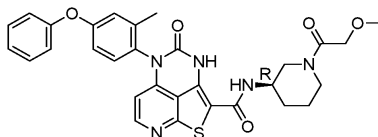
Стадия А. N-((3S,4R)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. N-((3S,4R)-4-Фтор-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь N-((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (80 мг, 0,16 ммоль), 3-метоксипропановой кислоты (33 мг, 0,32 ммоль), триэтиламина (32 мг, 0,32 ммоль) и  $\text{NATU}$  (120 мг, 0,32 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и собирали осадок фильтрованием и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ , 589,6; m/z по результатам анализа: 590,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,20-7,12 (м,

1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,36-5,14 (м, 1H), 4,80-4,63 (м, 1H), 4,07-3,45 (м, 6H), 3,33 (с, 3H), 2,68-2,51 (м, 2H), 2,11 (с, 3H).

Пример 95. (R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

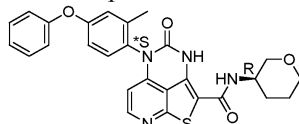


К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 120 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли добавляли 2-метоксиуксусную кислоту (0,026 мл, 0,34 ммоль), HATU (100 мг, 0,27 ммоль) и DMF (2 мл).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (83 мг, выход 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 571,6; m/z по результатам анализа: 572,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,5, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,3, 1H), 4,29-4,09 (м, 3H), 4,02-3,85 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,76-1,52 (м, 2H).

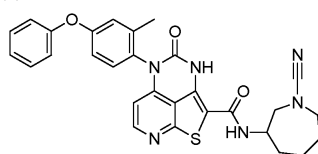
Пример 96. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор 5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) (30 мг, 0,07 ммоль), HBTU (55 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламина (22 мг, 0,22 ммоль) в безводном DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли (3R)-тетрагидропиран-3-амин (11 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде слегка желтоватого твердого вещества (25 мг, выход 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 500,6; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 3H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,85-3,69 (м, 2H), 3,35-3,24 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,74-1,53 (м, 3H).

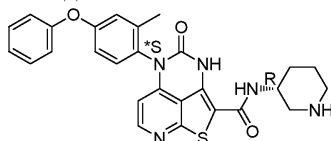
Пример 97. N-(1-Цианоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-I в примере 1 и с применением трет-бутил-3-аминозепан-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением бромцианида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 538,6; m/z по результатам анализа: 539,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,09-6,99 (м, 3H), 6,94-6,90 (м, 1H), 5,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 1H).

Пример 98. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

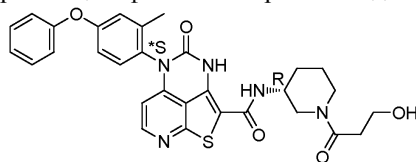


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) и с

применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,20 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,89-2,70 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,86 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 2H).

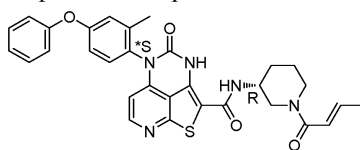
Пример 99. (R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Раствор, содержащий (R)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 98, 39 мг, 0,073 ммоль), 3-гидроксипропановой кислоты (13 мг, 0,14 ммоль), НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) и диизопропилэтиламина (24 мг, 0,18 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,51-3,90 (м, 3H), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,64-1,45 (м, 1H).

Пример 100. (R,E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

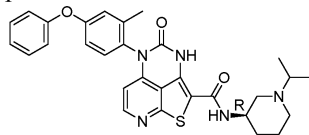


Раствор (R)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 98, 45 мг, 0,090 ммоль), (E)-бут-2-еновой кислоты (15,5 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (68 мг, 0,18 ммоль), триэтиламина (18 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (51 мг, выход 100%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ , 567,7;  $m/z$  по результатам анализа: 568,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,21 (уш, 1H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,22-8,02 (уш, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 2H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,69-6,59 (м, 1H), 6,55-6,35 (м, 1H), 5,97-5,89 (м, 1H), 4,49-4,04 (м, 1H), 4,04-3,90 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,76-2,60 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 3H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,47-1,37 (с, 1H).

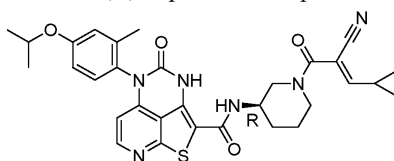
Пример 101. (R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Смесь (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в ацетоне (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (190 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и доводили до  $pH > 7$ , используя 2 М водный  $NaOH$ . Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (52 г, выход 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{31}N_5O_3S$ , 541,7;  $m/z$  по результатам анализа: 542,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,23 (д,  $J=4,7$ , 1H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,11-6,97 (м, 3H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,91 (д,  $J=4,7$ , 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 2,98-2,71 (м, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,60-1,47 (м, 1H), 1,47-1,37 (м, 1H), 1,01 (д,  $J=5,7$ , 6H).

Пример 102. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

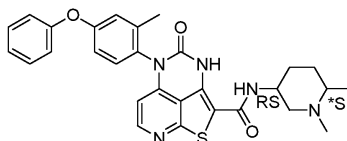


Стадия А. 4-Изопропокси-2-метил-1-нитробензол. К смеси 3-метил-4-нитрофенола (5,0 г, 33 ммоль) и  $K_2CO_3$  (9,0 г, 65 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-йодпропан (8,3 г, 49 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение ночи. К смеси добавляли воду с получением осадка, затем отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (5,0 г, выход 78%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К перемешиваемому раствору (R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70, 80 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 17) (28 мг, 0,20 ммоль), HATU (78 мг, 0,20 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,05 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха, а остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с соевым раствором и высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ . Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (37 мг, выход 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ , 584,7; m/z по результатам анализа: 585,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,45-8,28 (м, 1H), 8,22-8,05 (м, 1H), 7,34-7,18 (м, 1H), 7,11-6,87 (м, 2H), 6,71-6,54 (м, 1H), 6,01-5,85 (м, 1H), 4,82-4,57 (м, 1H), 3,98-3,77 (м, 2H), 3,07-2,87 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,98-1,44 (м, 6H), 1,41-1,21 (м, 6H), 1,26-1,11 (м, 3H), 1,09-0,75 (м, 2H).

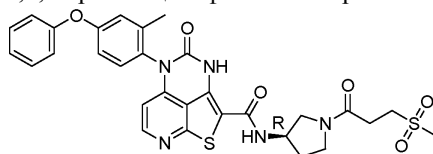
Пример 103. N-(1,6-Диметилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали таким образом, как описано в примере 92, а на стадии В другой изомер выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,85-2,75 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,01-1,86 (м, 4H), 1,43-1,35 (м, 3H).

Пример 104. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

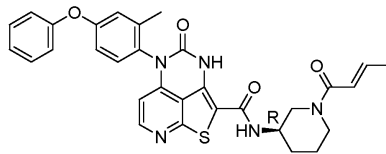


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 100 мг, 0,21 ммоль), 3-метилсульфонилпропановой кислоты (35 мг, 0,23 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламина (42 мг, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (41 мг, выход 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_6S_2$ , 619,7; m/z по результатам анализа: 620,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,43-8,23 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 3H), 7,02-6,90 (м, 1H), 5,97 (дд, J=5,4, 2,4 Гц, 1H), 4,61-4,35 (м, 1H), 3,87-3,32 (м, 6H), 3,00 (с, 3H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,24-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,87 (м, 1H).



Пример 105. (R,E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

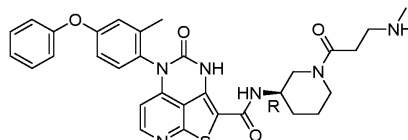


К смеси (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) и (E)-бут-2-еновой кислоты (52 мг, 0,60 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (230 мг, 0,60 ммоль) и триэтиламин (60 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества желтого цвета (124 мг, выход 73,0%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ , 567,7;  $m/z$  по результатам анализа: 568,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMFO-d_6$ ):  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,06 (уш, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,71-6,58 (м, 1H), 6,52-6,39 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,47-4,12 (м, 1H), 4,06-3,90 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,11-2,87 (м, 1H), 2,73-2,55 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 3H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 1H).

Пример 106. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

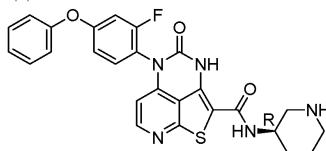


К перемешиваемой суспензии (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,40 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-[трет-бутоксикарбонил(метиламино)пропановую кислоту (165 мг, 0,812 ммоль), HATU (230 мг, 0,61 ммоль) и диизопропилэтиламин (105 мг, 0,812 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и осадок разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с соевым раствором и высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ . Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества. Промежуточное соединение обрабатывали концентрированной HCl (2 мл) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение примерно 2 ч. После концентрирования досуха неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ , 584,7;  $m/z$  по результатам анализа: 585,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,58-4,32 (м, 1H), 4,12-3,72 (м, 2H), 3,27-2,78 (м, 6H), 2,74-2,67 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,93-1,49 (м, 3H).

Пример 107. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

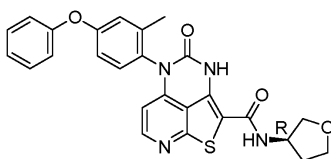


Стадия А. 2-Фтор-1-нитро-4-феноксифенол. К смеси 3-фтор-4-нитрофенола (2,0 г, 13 ммоль), фенилбороновой кислоты (2,3 г, 19 ммоль),  $Cu(OAc)_2$  (4,6 г, 25 ммоль) и триэтиламина (6,4 г, 64 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли молекулярные сита (порошок 4A <50 мкм, 2 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере  $N_2$ , фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (2,7 г, выход 91%).

Стадия В. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии В-1 в примере 1 и с применением 2-фтор-1-нитро-4-феноксифенола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксифенола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}FN_5O_3S$ , 503,5;  $m/z$  по результатам анализа: 623,0  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,07 (с, 1H), 8,42-8,34 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,21 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,26-4,05 (м, 1H), 3,25-3,08 (м, 2H), 2,93-2,72 (м, 2H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,79-1,52 (м, 2H).

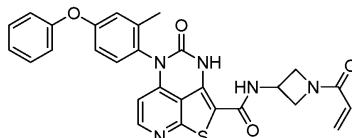
Пример 108. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27, 150 мг, 0,36 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли каплю DMF и затем оксалилхлорид (230 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали досуха и разбавляли в DCM. К этому раствору добавляли триэтиламин (180 мг, 1,8 ммоль) и (3R)-тетрагидрофуран-3-амин (55 мг, 0,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией до получения указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (61 мг, выход 34%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 486,5;  $m/z$  по результатам анализа: 487,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,39-8,25 (м, 2H), 7,55-7,32 (м, 3H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,17-7,05 (м, 3H), 7,04-6,91 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,55-4,37 (м, 1H), 3,96-3,81 (м, 2H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99-1,87 (м, 1H).

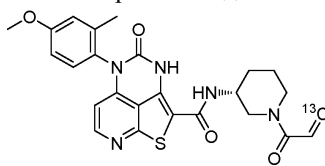
Пример 109. N-(1-Акрилолазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,08-6,98 (м, 3H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,37-6,23 (м, 1H), 6,20-6,08 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,71-5,60 (м, 1H), 4,81-4,69 (м, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,24-4,17 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 1H), 2,04 (с, 3H).

Пример 110. (R)-N-(1- $^{13}\text{C}$ -Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А.  $^{13}\text{C}$ -Акриловая кислота. В круглодонную колбу добавляли малоновую кислоту (1,7 г, 16 ммоль),  $^{13}\text{C}$ -формальдегид (0,50 г, 16 ммоль, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) и сухой пиридин (7 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Концентрированную  $\text{H}_2\text{SO}_4$  добавляли по каплям для нейтрализации охлажденной реакционной смеси. Смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтой жидкости.

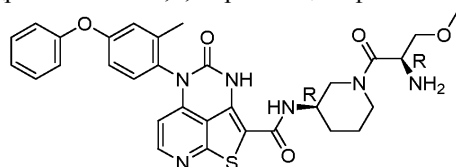
Стадия В. (R)-5-(4-Метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-метокси-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия С. (R)-N-(1- $^{13}\text{C}$ -Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь (R)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (500 мг, 1,1 ммоль),  $^{13}\text{C}$ -акриловой кислоты (154 мг, 2,11 ммоль), EDCI (300 мг, 1,6 ммоль), НОВт (210 мг, (1,6 ммоль) и триэтиламина (270 мг, 2,6 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь сначала очищали с помощью ВЭЖХ, затем колоночной флэш-хроматографии и, на-

конец, с помощью ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде розового твердого вещества (8 мг, 1,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}N_5O_4S$ , 492,6;  $m/z$  по результатам анализа: 493,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,27 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,45-5,47 (м, 3H), 4,54-3,91 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,24-3,09 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 1H).

Пример 111. N-((R)-1-((R)-2-Амино-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



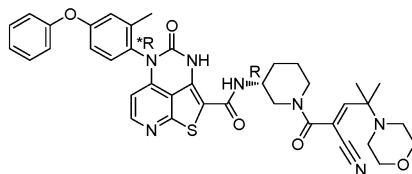
Стадия А. трет-Бутил ((R)-3-метокси-1-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метоксипропановую кислоту (99 мг, 0,45 ммоль), HATU (140 мг, 0,36 ммоль) и триэтиламин (0,086 мл, 0,62 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (186 мг, выход 88%).

Стадия В. N-((R)-1-((R)-2-Амино-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор трет-бутил((R)-3-метокси-1-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (186 мг, 0,265 ммоль) и HCl/MeOH (2 М в MeOH, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и доводили pH до pH >7 с помощью 2 М водной NaOH. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (71 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_5S$ , 600,7;  $m/z$  по результатам анализа: 601,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,15 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,04-5,89 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 1H), 4,18-4,04 (м, 1H), 4,01-3,89 (м, 1H), 3,63-3,44 (м, 3H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,18-2,76 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H).

Пример 112. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

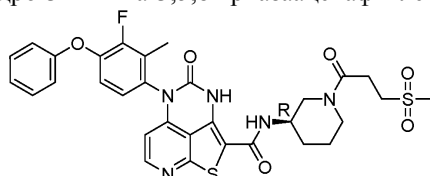


Стадия А. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К перемешиваемому раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 80 мг, 0,16 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-цианоксусную кислоту (30 мг, 0,35 ммоль), HATU (120 мг, 0,54 ммоль) и диизопропилэтиламин (45 мг, 0,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха, а остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с солевым раствором и высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ . Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (68 мг, выход 75%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В герметичную реакционную пробирку добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (68 мг, 0,12 ммоль), 2-метил-2-морфолинопропанол (28 мг, 0,18 ммоль), пиперидин (15 мг, 0,18 ммоль) и EtOH (2 мл). Пробирку герметизировали и нагревали до 105°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества желтого цвета (39 мг, выход 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{38}H_{39}N_7O_5S$ , 705,8;  $m/z$  по результатам анализа: 706,3  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40-8,25 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 6,13-6,05 (м, 1H), 4,64-3,96 (м, 3H), 3,81-3,60 (м, 4H), 3,24-2,83 (м, 2H), 2,69-2,51 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,05-1,52 (м, 4H), 1,34-1,26 (м, 6H).

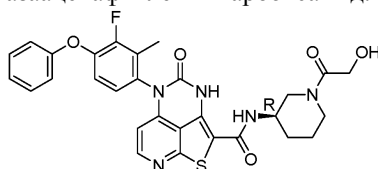
Пример 113. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)-пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Смесь (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (80 мг, 0,16 ммоль), 3-метилсульфонилпропановой кислоты (47 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (31 мг, 0,31 ммоль) и НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и осадок собирали фильтрованием. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}_2$ , 651,7;  $m/z$  по результатам анализа: 652,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39-8,29 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,22-7,09 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 3H), 6,16-6,08 (м, 1H), 4,44-4,14 (м, 1H), 4,10-3,79 (м, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,24-3,11 (м, 1H), 3,06-2,89 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,75-1,52 (м, 2H).

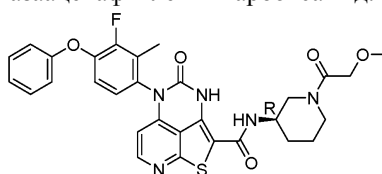
Пример 114. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (80 мг, 0,16 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (24 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (31 мг, 0,31 ммоль) и НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и осадок собирали фильтрованием. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, выход 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ , 575,6;  $m/z$  по результатам анализа: 576,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37-8,25 (м, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,18-6,04 (м, 1H), 4,56-4,17 (м, 3H), 3,97-3,58 (м, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,73-1,49 (м, 2H).

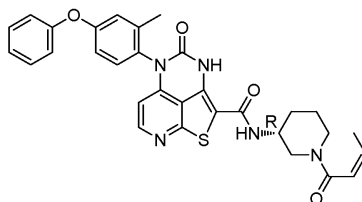
Пример 115. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Смесь (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (80 мг, 0,16 ммоль), 2-метоксиуксусной кислоты (28 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (31 мг, 0,31 ммоль) и НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и осадок собирали фильтрованием. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, выход 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ , 589,6;  $m/z$  по результатам анализа: 590,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40-8,24 (м, 1H), 7,44-7,31 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,16-6,06 (м, 1H), 4,52-4,10 (м, 3H), 3,99-3,69 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,12-2,96 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,75-1,47 (м, 2H).

Пример 116. (R,Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



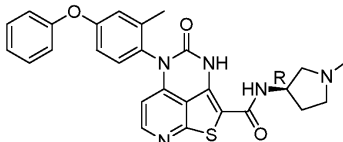
Стадия А. 1,3-Дибромбутан-2-он. К раствору бутан-2-она (0,72 г, 10 ммоль) в бромистоводородной кислоте (3 мл) в трехгорлой колбе, снабженной конденсатором и ловушкой для пузырьков, заполненной гидроксидом натрия, добавляли бром (3,2 г, 20 ммоль) при 0°C в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч перед отделением более тяжелой органической фазы. Продукт применяли без дополнительной очистки (2,30 г, выход 100%).

Стадия В. (Z)-Бут-2-еновая кислота. 1,3-Дибромбутан-2-он (2,3 г, 10,0 ммоль) добавляли к 2 М водному раствору карбоната калия (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. с применением конденсатора. Водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром для удаления непрореагировавшего материала. Водную фазу затем подкисляли с помощью 37% соляной кислотой до pH 2 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные слои высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Продукт применяли без дополнительной очистки (166 мг, выход 19%).

Стадия С. (R,Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 300 мг, 0,58 ммоль), (Z)-бут-2-еновой кислоты (100 мг, 1,2 ммоль), НАТУ (290 мг, 0,76 ммоль) и диизопропилэтиламина (190 мг, 1,5 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 чв. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (45 мг, выход 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 567,7; m/z по результатам анализа: 568,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,88-6,38 (м, 1H), 6,15-5,99 (м, 2H), 4,60-3,85 (м, 3H), 3,21-3,04 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,38-1,96 (м, 5H), 1,90-1,78 (м, 3H), 1,78-1,63 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H)

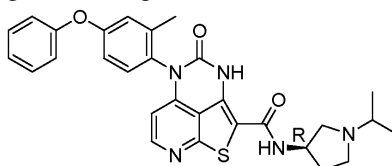
Пример 117. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением (R)-1-метилпирролидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 5,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,88-1,80 (м, 1H).

Пример 118. (R)-N-(1-Изопропилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

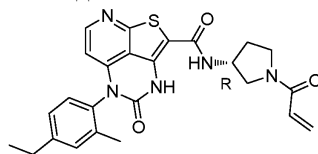


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 159, 150 мг, 0,31 ммоль) в ацетоне, перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (130 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем добавляли NaOH (2 мл) и очищали смесь колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (47 мг, 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,13-7,06 (м,

2H), 7,00 (с, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,25-6,11 (м, 1H), 6,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,68-4,58 (уш, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,49-2,31 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,23-1,07 (м, 6H).

Пример 119. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



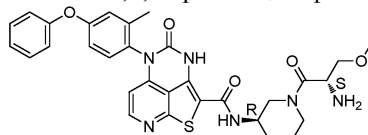
Стадия А. 4-Этил-2-метиланилин. К смеси 4-бром-2-метиланилина (1,86 г, 10,0 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,8 г, 30 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 мг, 0,200 ммоль) в сосуде Шленка в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли сухой THF (30 мл). К перемешиваемой суспензии добавляли триэтилборан (30 мл, 1 М раствор в THF, 30 ммоль) одной порцией, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили путем добавления 10% водного NaOH и 30% водного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали водным FeSO<sub>4</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г, выход 83%).

Стадия В. 5-(4-Этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии С-Е, пример 1 с применением 4-этил-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С.

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор 5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль), 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5, 119 мг, 0,850 ммоль), HATU (320 мг, 0,85 ммоль) и триэтиламина (214 мг, 2,12 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход 25%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 475,6; m/z по результатам анализа: 476,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,25 (с, 1H), 8,42-8,22 (м, 2H), 7,35-7,16 (м, 3H), 6,71-6,48 (м, 1H), 6,23-6,05 (м, 1H), 5,85 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,73-5,60 (м, 1H), 4,60-4,37 (м, 1H), 3,91-3,38 (м, 4H), 2,65 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,24-2,07 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 120. N-((R)-1-((S)-2-Амино-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



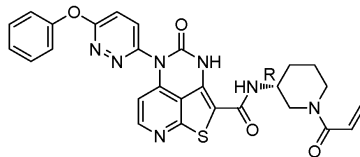
Стадия А. трет-Бутил ((S)-3-метокси-1-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль), (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метоксипропановой кислоты (99 мг, 0,45 ммоль), HATU (137 мг, 0,360 ммоль) и триэтиламина (0,086 мл, 0,62 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (188 мг, выход 89%).

Стадия В. N-((R)-1-((S)-2-Амино-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор трет-бутил((S)-3-метокси-1-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (188 мг, 0,268 ммоль) в HCl/MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, pH доводили до pH >7 с помощью 2 М водного раствора NaOH и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (83 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 600,7; m/z по результатам анализа: 601,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,06 (д, J=5,5, 1H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,22-7,05 (м, 4H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 5,79 (д, J=5,6, 1H), 4,13-3,94 (м, 3H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 2H), 3,33-3,37 (м, 3H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 4H), 1,96-1,78 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 1H).

Пример 121. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-

3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

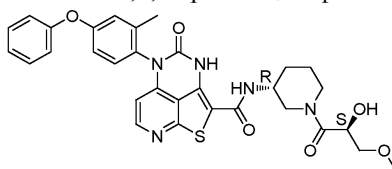


Стадия А: 6-Феноксипиридазин-3-амин. Раствор 6-хлорпиридазин-3-амина (1,3 г, 10 ммоль), фенола (3,8 г, 40 ммоль) и NaOH (1,6 г, 40 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали при 190°C в герметичной пробирке в течение 16 ч. Смесь диспергировали между EtOAc и водой. Осуществляли другую реакцию в том же масштабе. Органические слои объединяли, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (0,50 г, выход 27%).

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Г в примере 1 и с применением 6-феноксипиридазин-3-амина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_4S$ , 541,6; m/z по результатам анализа: 542,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,23-8,15 (м, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 3H), 6,83-6,74 (м, 1H), 6,28-6,14 (м, 2H), 5,75-5,67 (м, 1H), 4,22-4,11 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,15-1,95 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,67-1,49 (м, 2H).

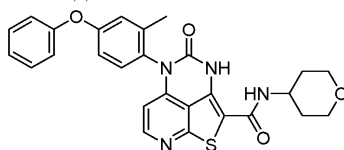
Пример 122. N-((R)-1-((S)-2-Гидрокси-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль), (2S)-2-гидрокси-3-метоксипропаноной кислоты (54 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (170 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (24 мг, 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ , 601,7; m/z по результатам анализа: 602,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,44-4,17 (м, 1H), 4,13-3,89 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 3H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,79-1,49 (м, 2H).

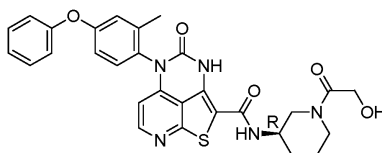
Пример 123. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением тетрагидропиран-4-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ , 500,6; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29-8,25 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,94-6,89 (м, 1H), 5,99-5,95 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,42-3,32 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H).

Пример 124. (R)-N-(1-(2-Гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



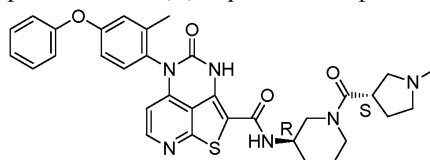
Стадия А. Бензил-N-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)-3-пиперидил]карбамат. Смесь бензил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (1,0 г, 3,3 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (225 мг, 3,00 ммоль), НАТУ (1,24 г, 3,26 ммоль) и триэтиламина (0,450 мл, 3,26 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 М водным раствором HCl (3 раза), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×) и насыщенным раствором соли (1×). После фильтрации и концентрирования досуха остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде прозрачного масла (400 мг, 42%).

Стадия В. 1-[(3R)-3-Амино-1-пиперидил]-2-гидроксиэтанон. Смесь бензил-N-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)-3-пиперидил]карбамата (400 мг, 1,4 ммоль) и Pd/C (10%, 50 мг) в MeOH (10 мл) подвергали взаимодействию в атмосфере H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде прозрачного масла (210 мг, выход 95%), которое затем применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С. (R)-N-(1-(2-Гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-2-гидроксиэтанон вместо трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,20 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 3H), 6,99-6,95 (м, 1H), 5,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,61-4,28 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 3H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 1H), 2,99-2,64 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,93-1,89 (м, 1H), 1,75-1,71 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,50-1,36 (м, 1H).

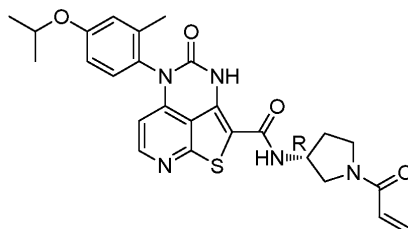
Пример 125. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (120 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> натрия (200 мг, 0,94 ммоль) и осуществляли реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (54 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 610,7; m/z по результатам анализа: 611,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30-8,22 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,04-5,94 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 1H), 4,17-3,81 (м, 2H), 3,60-3,46 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,59-2,44 (м, 3H), 2,15-2,00 (м, 6H), 1,93-1,71 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 1H).

Пример 126. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



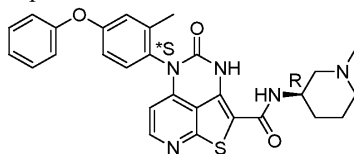
Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением 3-метил-4-нитрофенола и 2-йодпропана вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата на стадии.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 505,6; m/z по результатам анализа: 506,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,00-6,87 (м, 2H), 6,69-6,51 (м, 1H), 6,34-6,21 (м, 1H), 6,06-5,97 (м, 1H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,74-4,53 (м, 2H), 4,04-3,48 (м, 4H), 2,43-1,98 (м, 5H), 1,42-1,29 (м, 6H).



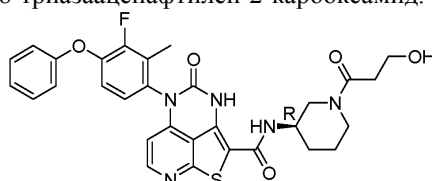
Пример 127. (R)-5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу примера 52, стадия В с применением (R)-5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6; m/z по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$ , 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$ , 1H), 4,24-4,11 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,29-2,16 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H).

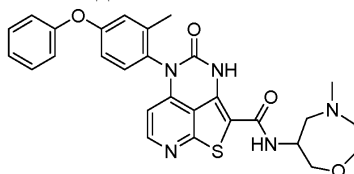
Пример 128. (R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 18) (80 мг, 0,16 ммоль), 3-гидроксипропановой кислоты (28 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (31 мг, 0,31 ммоль) и HATU (120 мг, 0,31 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды и осадок собирали фильтрованием. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (32 мг, выход 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ , 589,6; m/z по результатам анализа: 590,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43-8,23 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,18-6,06 (м, 1H), 4,52-4,07 (м, 2H), 3,95-3,76 (м, 3H), 3,18-3,00 (м, 1H), 2,80-2,47 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,74-1,47 (м, 2H).

Пример 129. N-(4-Метил-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



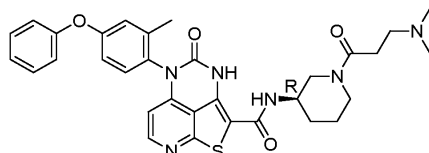
Стадия А. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил-6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. N-(4-Метил-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (259 мг, 0,502 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (2 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (213 мг, 1,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл), воду (30 мл) и водный раствор  $NH_4OH$  (2 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем при помощи препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (156 мг, выход 56,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ , 529,6; m/z по результатам анализа: 530,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,14-8,00 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,99-5,89 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 2,78-2,53 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

Пример 130. (R)-N-(1-(3-(Диметиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-

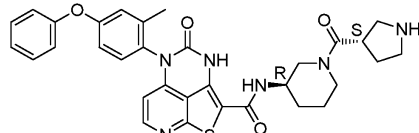
4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,4 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-(диметиламино)пропановую кислоту (95 мг, 0,81 ммоль), HATU (230 мг, 0,61 ммоль) и диизопропилэтиламина (105 мг, 0,812 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха, а остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 95 мг, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 598,7; m/z по результатам анализа: 599,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32-8,21 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,07-5,97 (м, 1H), 4,47-4,11 (м, 1H), 4,07-3,69 (м, 2H), 3,24-3,03 (м, 3H), 3,02-2,75 (м, 3H), 2,66-2,59 (м, 6H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,95-1,53 (м, 3H).

Пример 131. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

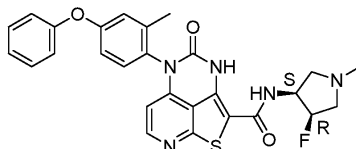


Стадия А. (S)-трет-Бутил 3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил-1-карбоксилат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 300 мг, 0,6 ммоль), (3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (260 мг, 1,2 ммоль), HATU (456 мг, 1,20 ммоль) и триэтиламина (120 мг, 1,2 ммоль) в DMF (5 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (300 мг, выход 72%).

Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (S)-трет-бутил-3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли HCl (37%, 2 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,09-6,02 (м, 1H), 4,53-4,31 (м, 1H), 4,21-3,86 (м, 2H), 3,75-3,47 (м, 3H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,26-2,68 (м, 2H), 2,46-2,21 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 5H), 1,94-1,54 (м, 3H).

Пример 132. N-((3S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



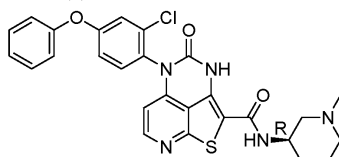
Стадия А. N-((3S,4R)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. N-((3S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору N-((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-

ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (4 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (126 мг, 0,597 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 517,6; m/z по результатам анализа: 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,96 (дд, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,26-5,05 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,98-2,81 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 133. (R)-5-(2-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

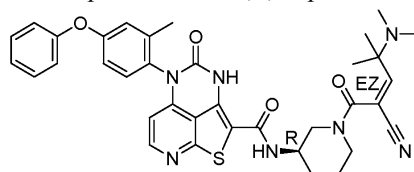


Стадия А. (R)-5-(2-Хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-хлор-4-фтор-1-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксида (104 мг, 0,2 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (85 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход 14%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 534,0; m/z по результатам анализа: 534,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,85-8,75 (м, 1H), 8,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 5,62 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 1H), 1,56-1,29 (м, 2H).

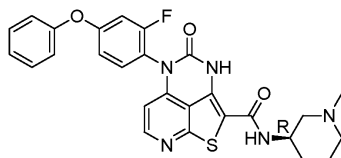
Пример 134. (R,Z)-N-(1-(2-Циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 150 мг, 0,26 ммоль), 2-(диметиламино)-2-метилпропанол (92 мг, 0,80 ммоль), пиперидин (0,3 мл), AcOH (0,1 мл), диоксан (10 мл) и молекулярные сита 4Å (1 г) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (103 г, выход 52,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 663,8; m/z по результатам анализа: 664,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (с, 1H), 8,34-8,30 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,92-6,76 (м, 1H), 6,09-6,04 (м, 1H), 4,44-3,80 (м, 3H), 3,25-2,87 (м, 2H), 2,49-2,31 (м, 6H), 2,13-2,00 (м, 4H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,80-1,58 (м, 2H), 1,45-1,30 (м, 6H).

Пример 135. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Фтор-1-нитро-4-феноксифенол. К раствору 3-фтор-4-нитрофенола (2,33 г, 19,1 ммоль),

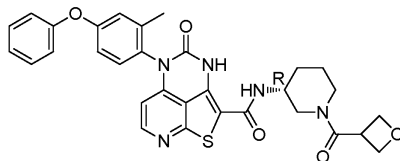
фенилбороновой кислоты (2,00 г, 12,7 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (4,624 г, 25,46 ммоль) и триэтиламина (6,435 г, 63,65 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли молекулярные сита (порошок 4A, <50 мкм, 2,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи. Реакцию фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (2,7 г, выход 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}_3$ , 233,20; m/z по результатам анализа: 233,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии В-Н в примере 1 и с применением 2-фтор-1-нитро-4-феноксифенола, Pd/C и MeOH вместо -метил-1-нитро-4-феноксифенола, Fe, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , и  $\text{NH}_4\text{Cl}_2$  на стадии В и с применением 2-фтор-4-феноксианилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия С. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (1 мл, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) в MeOH (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (212 мг, 1,00 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (62 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ , 517,6; m/z по результатам анализа: 517,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 8,23-8,17 (м, 2H), 7,55-7,37 (м, 3H), 7,31-7,14 (м, 3H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,98-6,87 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,72-2,57 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05-1,88 (м, 2H), 1,84-1,63 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 1H), 1,39-1,25 (м, 1H).

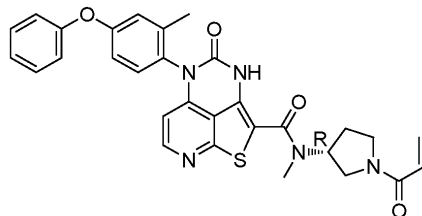
Пример 136. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,2 ммоль), оксетан-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,29 ммоль), триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) и HATU (150 мг, 0,40 ммоль) в DMF (5 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде грязно-белого твердого вещества (48 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 583,7; m/z по результатам анализа: 584,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,41-8,34 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 3H), 7,06-6,97 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 5,08-4,89 (м, 1H), 4,89-4,75 (м, 4H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,04-3,78 (м, 1H), 3,68-3,38 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

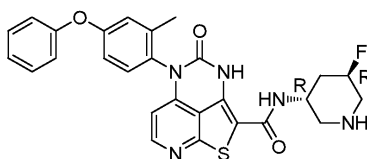
Пример 137. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением трет-бутил (3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 553,6; m/z по результатам анализа: 554,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,84 (с, 1H), 8,37-8,17 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 3H), 7,03-6,89 (м, 1H), 6,64-6,48 (м, 1H), 6,19-6,04 (м, 1H), 6,00-5,89 (м, 1H), 5,75-5,58 (м, 1H), 4,98-4,73 (м, 1H), 3,89-3,34 (м, 4H), 3,08-2,95 (м, 3H), 2,29-2,09 (м, 2H), 2,06 (с, 3H).

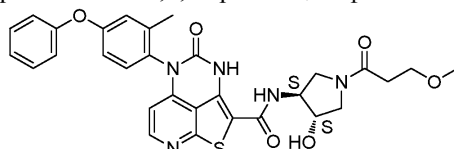
Пример 138. N-((3R,5R)-5-Фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (способ 1, пример 1, стадии А-Ф, 191 мг, 0,458 ммоль), трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,458 ммоль), триэтиламина (92 мг, 0,92 ммоль) и НАТУ (348 мг, 0,916 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением воды и собирали осадок фильтрованием. Твердое вещество растворяли в MeOH (3 мл) и HCl (3 мл), раствор нагревали с помешиванием при 50°C в течение 30 мин, концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (80 мг, 31% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 517,6; m/z по результатам анализа: 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,76-4,54 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 2H), 2,79-2,59 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,94-1,83 (м, 1H).

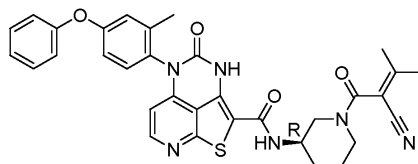
Пример 139. N-((3S,4S)-4-Гидрокси-1-(3-метоксипроpanoил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор N-((3S,4S)-4-гидрокси-1-(3-метоксипроpanoил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 236) (100 мг, 0,2 ммоль), 3-метоксипропановой кислоты (41 мг, 0,40 ммоль), триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) и НАТУ (151 мг, 0,398 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и осадок отфильтровывали, получая сырой продукт, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (65 мг, выход 54%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S, 587,6; m/z по результатам анализа: 588,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,44-4,29 (м, 2H), 4,01-3,84 (м, 1H), 3,74-3,57 (м, 4H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,11 (с, 3H).

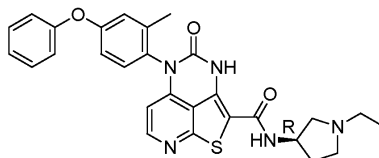
Пример 140. (R)-N-(1-(2-Циано-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) и 2-циано-3-метилбут-2-еновой кислоты (75 мг, 0,60 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (228 мг, 0,600 ммоль) и триэтиламина (61 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии продукта в виде желтого твердого вещества (105 мг, выход 58,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 606,7; m/z по результатам анализа: 607,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,23 (уш, 1H), 8,37-8,25 (м, 1H), 8,21-8,04 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,02-5,87 (м, 1H), 4,39-4,09 (м, 1H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 6H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 3H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H).

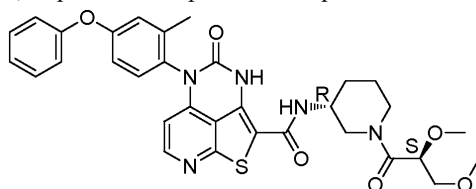
Пример 141. (R)-N-(1-Этилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) медленно добавляли ацетальдегид (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,600 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли NaOH (2 мл) и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 514,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41-8,31 (м, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,33-6,11 (м, 1H), 6,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,76-4,56 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,24-1,13 (м, 3H).

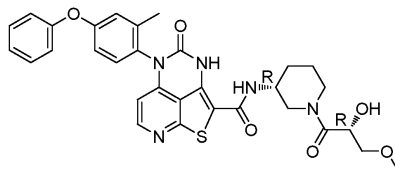
Пример 142. N-((R)-1-((S)-2,3-Диметоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (S)-2,3-диметоксипропановой кислоты (промежуточное соединение 19) (50 мг, 0,37 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилдихлорид (2 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха и повторно растворяли в DCM (5 мл). Эту смесь добавляли к раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869,80 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили с помощью H<sub>2</sub>O, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (35 мг, 36%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S, 615,7; m/z по результатам анализа: 616,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43-8,30 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,14-6,07 (м, 1H), 4,53-4,36 (м, 3H), 4,34-3,84 (м, 3H), 3,72-3,56 (м, 2H), 3,44-3,34 (м, 4H), 3,22-3,03 (м, 1H), 3,01-2,77 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,78-1,49 (м, 2H).

Пример 143. N-((R)-1-((R)-2-Гидрокси-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



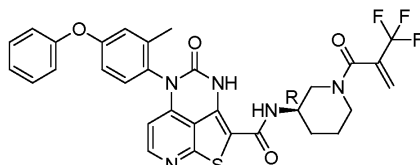
Стадия А. (2R)-Оксиран-2-карбоновая кислота, натриевая соль. К раствору метил (2R)-оксиран-2-карбоксилата (170 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (1 мл) в бане со льдом добавляли раствор NaOH (73 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (2 мл) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли эфир (5 мл). Смесь оставляли стоять при -10°C в течение 1 ч и собирали осадок, промывали эфиром, высушивали в вакууме с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (170 мг, 92%).

Стадия В. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-оксиран-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,40 ммоль), (2R)-оксиран-2-карбоновой кислоты (89 мг, 0,80 ммоль), HATU (115 мг, 0,600 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,219 мл, 1,20 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход 70%).

Стадия С. N-((R)-1-((R)-2-Гидрокси-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь (R)-N-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,26 ммоль) и NaOMe в MeOH (0,5 М, 9 мл) перемешивали при 100°C в микроволновой трубке в течение 5 мин, концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 25%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S, 601,7; m/z по результатам анализа: 602,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,60 (м, 1H), 4,48-4,17 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,72-3,52 (м, 2H), 3,44-3,33 (м, 3H), 3,23-3,09 (м, 1H), 3,00-2,79 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,79-1,49 (м, 2H).

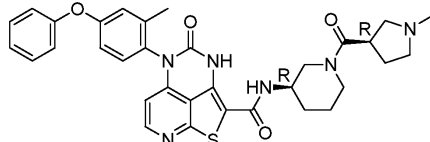
Пример 144. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(трифторметил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), 2-(трифторметил)проп-2-еновой кислоты (78 мг, 0,56 ммоль), NATU (138 мг, 0,364 ммоль), диизопропилэтиламина (72 мг, 0,56 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ и затем посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (18 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 621,6; m/z по результатам анализа: 622,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,27 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,22-6,14 (м, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 5,99-5,87 (м, 1H), 4,57-4,32 (м, 1H), 4,12-3,78 (м, 2H), 3,22-3,06 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 4H), 1,97-1,79 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

Пример 145. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат. Обеспечивали реакцию раствора (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 300 мг, 0,6 ммоль), (3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (260 мг, 1,2 ммоль), NATU (456 мг, 1,20 ммоль) и триэтиламина (121 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход 83%).

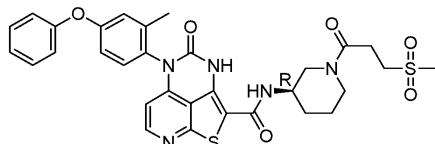
Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил-3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (37%, 2 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили посредством добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход 67%).

Стадия С. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (200 мг, 0,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{34}N_6O_4S$ , 610,7;  $m/z$  по результатам анализа: 611,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,35-8,27 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,11-6,00 (м, 1H), 4,57-4,32 (м, 1H), 4,26-3,81 (м, 2H), 3,81-3,60 (м, 2H), 3,53-3,31 (м, 3H), 3,22-3,00 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 3H), 2,88-2,41 (м, 2H), 2,22-1,98 (м, 5H), 1,93-1,47 (м, 3H).

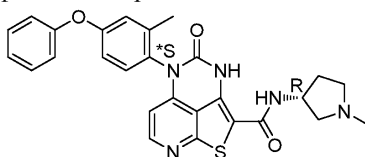
Пример 146. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 120 мг, 0,22 ммоль), 3-метилсульфонилпропановой кислоты (68 мг, 0,45 ммоль), NATU (110 мг, 0,29 ммоль) и диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (85 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_6S_2$ , 633,7;  $m/z$  по результатам анализа: 634,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,30 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,08-6,04 (м, 1H), 4,44-4,13 (м, 1H), 4,08-3,79 (м, 2H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,24-3,11 (м, 1H), 3,08-2,83 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 1H), 1,77-1,52 (м, 2H).

Пример 147. (R)-5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. трет-Бутил N-[(3R)-1-Метилпирролидин-3-ил]карбамат. К раствору трет-бутил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (500 мг, 2,68 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли формальдегид (0,4 мл, 37 масс.% в  $H_2O$ ) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (506 мг, 8,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и добавляли остаток к EtOAc и  $H_2O$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (536 мг, 100%).

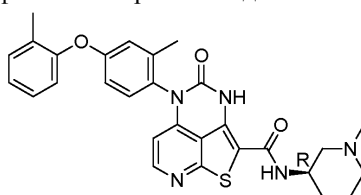
Стадия В. (3R)-1-Метилпирролидин-3-амин. Раствор трет-бутил-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамата (536 мг, 2,84 ммоль) в HCl и MeOH (2 М, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (322 мг, 88%), которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия С. (R)-5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *S*) и с применением (3R)-1-метилпирролидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,61-4,53 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H).



Пример 148. (R)-5-(2-Метил-4-(о-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

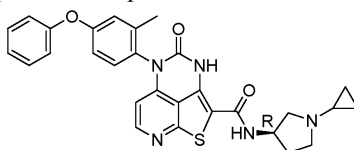


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(о-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением о-крезола вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(о-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(о-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (100 мг, 0,47 ммоль) и обеспечивали реакцию при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (26 мг, выход 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38-8,27 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,18-7,07 (м, 1H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,11-6,02 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 5H), 2,22 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H).

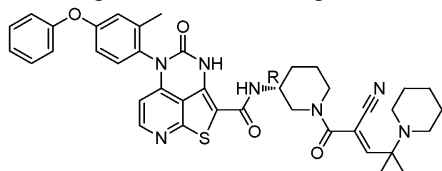
Пример 149. (R)-N-(1-Циклопропилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 200 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (5 мл) медленно добавляли (1-этоксциклопропокси)-триметилсилан (209 мг, 1,20 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли NaBH<sub>4</sub>CN (77 мг, 1,2 ммоль) и AcOH (6 мг, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли NaOH (2 мл) и смесь очищали сначала колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (65 мг, выход 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 525,6; m/z по результатам анализа: 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,50-9,35 (м, 1H), 8,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,96 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,18-4,95 (м, 1H), 3,99-3,60 (м, 2H), 3,37-2,92 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 1H), 2,49-2,25 (м, 2H), 2,11 (д, J=2,4, 3H), 1,51-1,28 (м, 2H), 1,01-0,75 (м, 2H).

Пример 150. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

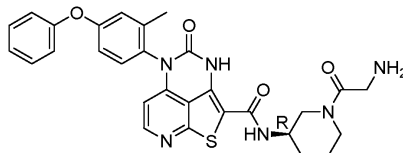


В герметичную пробирку добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 150 мг, 0,265 ммоль), 2-метил-2-(1-пиперидил)пропанол (65 мг, 0,42 ммоль), пиперидин (30 мг, 0,35 ммоль) и EtOH (3 мл), пробирку герметизировали и нагревали до 105°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (78 мг, выход 42%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 703,9; m/z по результатам анализа: 704,30 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,94-6,75 (м, 1H), 6,09-6,03 (м, 1H), 4,52-3,71 м, 3H), 3,57-3,34 (м, 1H), 3,24-2,91 (м, 1H), 2,66-2,41 (м, 4H), 2,16-2,10 (м, 3H), 2,09-1,86 (м, 2H), 1,85-1,53 (м, 6H), 1,50-1,36 (м, 2H), 1,35-1,24 (м, 6H).

Пример 151. (R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

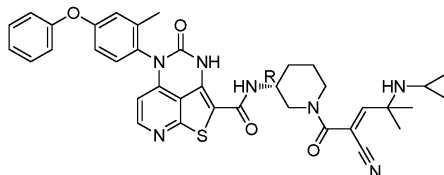


Стадия А. (R)-трет-Бутил(2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (79 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (137 мг, 0,360 ммоль) и триэтиламин (0,167 мл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (171 мг, выход 86%).

Стадия В. (R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (171 мг, 0,260 ммоль) и HCl/MeOH (2 М, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем доводили pH до pH >7 с помощью 2 М водного NaOH и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 95 мг, 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,09-8,01 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,20-7,05 (м, 4H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 5,83-5,73 (м, 1H), 4,16-4,02 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 1H).

Пример 152. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



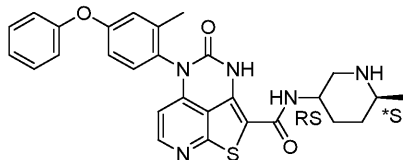
Стадия А. 3-Бром-3-метилбутанал. К раствору 3-метилбутанала (500 мг, 5,80 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 мл) медленно добавляли комплекс брома/диоксана (720 мг, 2,90 ммоль) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем добавляли 10% водный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин. смесь экстрагировали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ , собирали органический слой, промывали раствором соли (10 мл), высушивали над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде бледно-желтой жидкости (510 мг, 52%).

Стадия В. 2-(Циклопропиламино)-2-метилпропанол. К раствору 3-бром-3-метилбутанала (450 мг, 2,73 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 мл) добавляли циклопропанамин (545 мг, 9,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали смесью  $\text{Et}_2\text{O}/\text{вода}$ . Органический слой собирали, промывали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ , высушивали над безводным  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде бледно-желтой жидкости (197 мг, 57%).

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 163 мг, 0,288 ммоль) и 2-(циклопропиламино)-2-метилпропанола (110 мг, 0,86 ммоль) в  $i\text{PrOH}$  (5 мл) добавляли пипердин (0,014 мл, 0,14 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение ночи, концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 19 мг, выход 10%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 675,8;  $m/z$  по результатам анализа: 676,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25-8,18 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,03-5,90 (м, 1H), 4,07-3,81 (м, 2H), 3,64-3,43 (м, 1H), 3,06-3,08 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 5H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 6H), 1,34-1,29 (м, 1H), 1,11-0,89 (м, 4H).

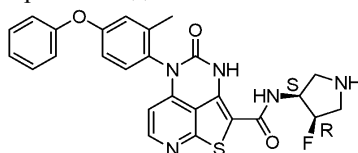
Пример 153. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадиям А-Н в примере 1 и с применением бензил-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 20) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и TFA вместо MeOH и водной HCl на стадии H. Пример 153 и пример 173 отделяли от той же реакционной смеси с помощью колоночной флэш-хроматографии (C-18, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ) с последующей препаративной ТСХ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 513,6; m/z по результатам анализа: 544,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40-8,32 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 3,63-3,50 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,06-1,83 (м, 4H), 1,43-1,35 (м, 3H).

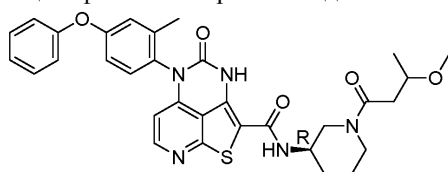
Пример 154. N-((3S,4R)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ , 503,5; m/z по результатам анализа: 504,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37-8,25 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,08-6,98 (м, 3H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,06-5,96 (м, 1H), 5,39-5,18 (м, 1H), 4,83-4,66 (м, 1H), 3,67-3,54 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,04 (с, 3H).

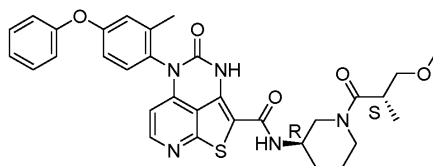
Пример 155. N-((3R)-1-(3-Метоксибутаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксиамида (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) и 3-метоксибутановой кислоты (265 мг, 0,900 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (342 мг, 0,900 ммоль) и диизопротилэтиламин (156 мг, 1,20 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (41 мг, 23%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 599,7; m/z по результатам анализа: 600,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,26 (с, 1H), 8,35-8,09 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,10-7,08 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,49-4,11 (м, 1H), 3,99-3,64 (м, 3H), 3,23-3,16 (м, 3H), 3,09-2,90 (м, 1H), 2,75-2,54 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,69-1,54 (м, 1H), 1,52-1,31 (м, 1H), 1,14-1,07 (м, 3H).

Пример 156. N-((R)-1-((S)-3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

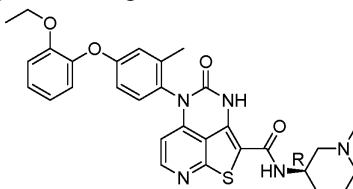


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (2S)-3-метокси-2-метилпропановой кислоты (43 мг, 0,36 ммоль), HATU (137 мг, 0,360 ммоль) и триэтиламина (0,125 мл, 0,897 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ , 599,7; m/z по результатам анализа: 600,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,08 (д, J=5,5, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,20-3,87 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,27-3,17 (м, 2H), 3,15-2,75 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,63-1,49 (м, 1H), 1,10-0,99 (м, 3H).

Пример 157. (R)-5-(4-(2-Этоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

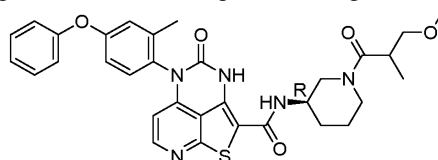


Стадия А. (R)-5-(4-(2-Этоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-этоксифенола вместо фенола на стадии А, и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Этоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-этоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (542 мг, 0,997 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (423 мг, 2,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл), воду (30 мл) и водный раствор NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем при помощи препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход 26%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{31}N_5O_4S$ , 557,7; m/z по результатам анализа: 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09-7,97 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,79 (дд, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,86 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,93 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H).

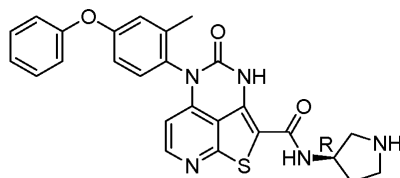
Пример 158. N-((3R)-1-(3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 110 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-метокси-2-метилпропановую кислоту (39 мг, 0,33 ммоль), HATU (100 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламин (0,123 мл, 0,880 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ , 599,7; m/z по результатам анализа: 600,2 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,5$ , 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,5$ , 1H), 4,38-4,23 (м, 1H), 4,20-3,88 (м, 2H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,61-1,45 (с, 1H), 1,15-1,01 (м, 3H).

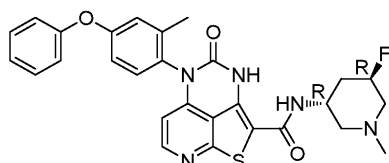
Пример 159. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидина-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 485,6;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,44-6,27 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,64-4,50 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 3,06-2,89 (м, 2H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,84-1,72 (м, 1H).

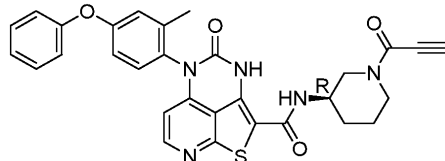
Пример 160. N-((3R,5R)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 138, 23 мг, 0,044 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,2 мг, 0,015 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,25 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 7,06-6,98 (м, 3H), 6,91 (дд,  $J=8,6$ , 2,8 Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,76-4,56 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 2,79-2,64 (м, 2H), 2,28 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,19-2,06 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,75-1,63 (м, 1H).

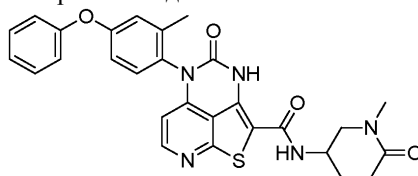
Пример 161. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропилоилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), проп-2-инокислоты (42 мг, 0,60 ммоль), НАТУ (148 мг, 0,390 ммоль) и диизопропилэтиламина (77 мг, 0,60 ммоль) в  $\text{DMF}$  (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 82 мг, выход 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 551,6;  $m/z$  по результатам анализа: 552,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,30-8,24 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,07-6,98 (м, 3H), 6,93-6,88 (м, 1H), 5,98-5,93 (м, 1H), 4,39-3,74 (м, 4H), 3,26-3,05 (м, 1H), 2,86-2,67 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,53-1,33 (м, 1H).

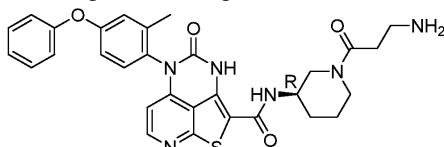
Пример 162. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением 5-амино-1-метилпиперидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}N_5O_4S$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,25 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,31-4,15 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,37-2,25 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,97-1,83 (м, 2H).

Пример 163. (R)-N-(1-(3-Аминопропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



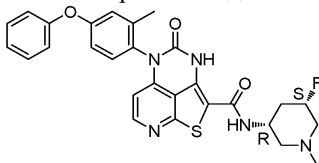
Стадия А. 3-(трет-Бутоксикарбониламино)пропановая кислота. К раствору 3-аминопропановой кислоты (1,0 г, 11 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  добавляли DMAP (137 мг, 1,12 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (3,0 г, 14 ммоль). Реакцию подогрели до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и применяли на следующей стадии без очистки (1,5 г, выход 70%).

Стадия В. (R)-трет-Бутил (3-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)карбамата. К перемешиваемому раствору (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-(трет-бутоксикарбониламино)пропановую кислоту (170 мг, 0,90 ммоль), HATU (230 мг, 0,60 ммоль) и диизопропилэтиламин (120 мг, 0,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и осадок разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с соевым раствором и высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ . Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (50 мг, выход 25%).

Стадия С. (R)-N-(1-(3-Аминопропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-Бутил (3-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)карбамата (50 мг, 0,075 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли концентрированную HCl (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (26 мг, выход 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ , 570,7;  $m/z$  по результатам анализа: 571,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,49 (с, 1H), 8,29-8,21 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,04-5,94 (м, 1H), 4,29-4,06 (м, 1H), 4,05-3,60 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 3H), 3,00-2,74 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 3H), 2,05-1,52 (м, 5H).

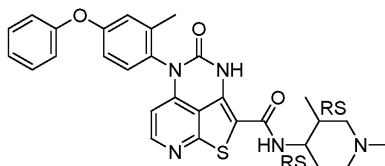
Пример 164. N-((3R,5S)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 167, 90 мг, 0,16 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в метаноле (25 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (102 мг, 0,481 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (78 мг, выход 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,93 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,91 (д,  $J=47,4$  Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,15-1,88 (м, 6H), 1,78-1,50 (м, 1H).

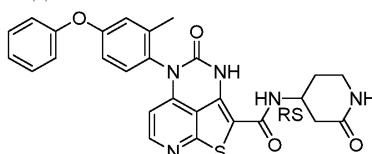
Пример 165. N-(1,3-Диметилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 172, 90 мг, 0,18 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в метаноле (15 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (111 мг, 0,524 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (71 мг, выход 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37-8,20 (м, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,10-5,94 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 0,5H), 3,74-3,55 (м, 0,5H), 3,10-2,68 (м, 3H), 2,65-2,37 (м, 3H), 2,35-2,20 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,05-1,70 (м, 3H), 1,08-0,91 (м, 3H).

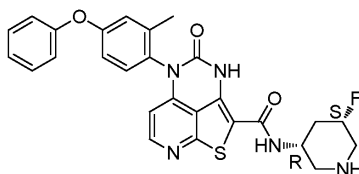
Пример 166. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(2-оксопиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 4-аминопиперидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 514,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46-8,30 (уш, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,93-5,83 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H).

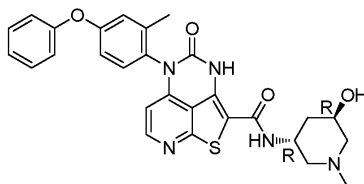
Пример 167. N-((3R,5S)-5-Фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (3R, 5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 3) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 517,6; m/z по результатам анализа: 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,15-7,03 (м, 3H), 7,02-6,91 (м, 1H), 5,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,90 (с, 0,5H), 4,78 (с, 0,5H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 2H), 2,79-2,51 (м, 2H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,98-1,72 (м, 1H).

Пример 168. N-((3R,5R)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

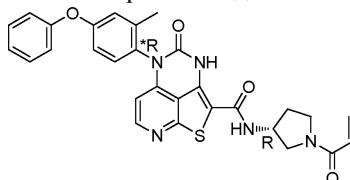


Раствор N-((3R,5R)-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 179, 80 мг, 0,16 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали формальдегидом (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (100 мг, 0,47 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ , 529,6;  $m/z$  по результатам анализа: 530,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,44 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,24-3,10 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H).

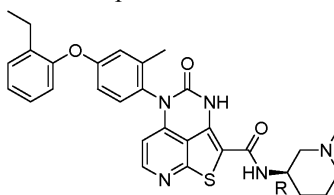
Пример 169. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-I в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,42-8,25 (м, 2H), 7,52-7,31 (м, 3H), 7,24-7,05 (м, 4H), 7,02-6,90 (м, 1H), 6,68-6,48 (м, 1H), 6,13 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 6,03-5,93 (м, 1H), 5,72-5,57 (м, 1H), 4,60-4,32 (м, 1H), 3,91-3,35 (м, 4H), 2,24-1,91 (м, 5H).

Пример 170. (R)-5-(4-(2-Этилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

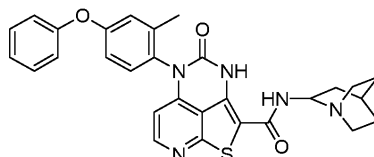


Стадия А. (R)-5-(4-(2-Этилфенокси)-2-метилфенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-этилфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Этилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (60 мг, 0,11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (70 мг, 0,33 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением  $H_2O$  (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (51 мг, выход 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{31}N_5O_3S$ , 541,7;  $m/z$  по результатам анализа: 544,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,26-2,13 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,22-1,16 (м, 3H).

Пример 171. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(хинуклидин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

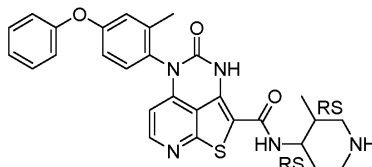


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-G в примере 1 с применением 3-аминохинуклидин и THF вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и DMF на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_3S$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,0  $[M+H]^+$ .



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,42-8,08 (м, 1H), 7,59-7,40 (м, 2H), 7,40-7,07 (м, 6H), 7,07-6,90 (м, 1H), 6,05-5,70 (м, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,10-2,69 (м, 5H), 2,14-1,93 (м, 6H), 1,86-1,67 (м, 2H), 1,67-1,47 (м, 1H).

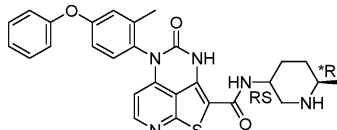
Пример 172. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата и THF вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и DMF на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,34-8,24 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,99-5,90 (м, 1H), 4,38-4,15 (м, 0,5H), 3,86-3,78 (м, 0,5H), 3,35-3,14 (м, 2H), 3,12-2,92 (м, 2H), 2,77-2,62 (м, 0,5H), 2,33-2,18 (м, 0,5H), 2,03 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 3H).

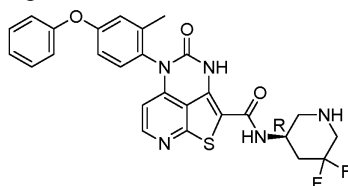
Пример 173. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((6R)-6-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадиям А-Н в примере 1 с применением бензил-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 20) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и TFA вместо MeOH и водной HCl на стадии H. Пример 153 и пример 173 отделяли от той же реакционной смеси с помощью колоночной флэш-хроматографии (C-18, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ) с последующей препаративной ТСХ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 544,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40-8,33 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,33-4,17 (м, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 5H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,41-1,32 (м, 3H).

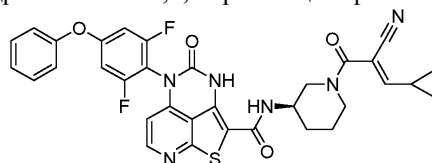
Пример 174. (R)-N-(5,5-Дифторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (5R)-5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 535,6;  $m/z$  по результатам анализа: 535,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,02-1,94 (м, 1H).

Пример 175. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 1,3-Дифтор-2-нитро-5-феноксифенол. К раствору 3,5-дифтор-4-нитрофенол (промежуточное соединение 26) (493 мг, 2,82 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (45 мл) добавляли (2-триметилсилилфенил)трифторметансульфонат (1,0 мл, 4,2 ммоль), а затем фторид цезия (1,28 г, 8,45

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (вход для аргоновой иглы). Реакционную смесь промывали насыщенным водным NaCl (50 мл) и однократно экстрагировали водную фазу с помощью Et<sub>2</sub>O (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде масляной массы желтого цвета (450,7 мг, 64%)

Стадия В. 2,6-дифтор-4-феноксианилин. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии В пример 1 с применением 1,3-дифтор-2-нитро-5-феноксибензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксибензола на стадии В.

Стадия С. 2-Хлор-4-(2,6-дифтор-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрил. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С пример 1 с применением 2,6-дифтор-4-феноксианилин вместо 2-Метил-4-феноксианилина на стадии С.

Стадия D. трет-Бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. В 20 мл колбу для работы в микроволновой печи загружали (R)-1-бок-3-аминопиперидин (5,0 г, 25 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и трижды снова заполняли аргоном. Метил-2-меркаптоацетат (6,7 мл, 170 ммоль) добавляли посредством шприца одной порцией и нагревали до 150°C на масляной бане. Через 1 ч 35 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением бесцветного масла (6,15 г, 90%).

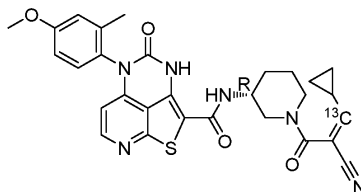
Стадия E. (R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((2,6-дифтор-4-феноксифенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В герметичную пробирку, содержащую 2-хлор-4-(2,6-дифтор-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрил (580 мг, 1,6 ммоль), добавляли 0,56 М раствор трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата в диоксане (3,5 мл, 1,9 ммоль). Полученную коричневую суспензию нагревали в герметичной пробирке в атмосфере аргона при 150°C на масляной бане в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и применяли непосредственно в следующей реакции.

Стадия F. (R)-трет-бутил 3-(5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору (R)-трет-бутил-3-(3-амино-4-((2,6-дифтор-4-феноксифенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (966 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (3,5 мл) добавляли CDI (1,05 г, 6,49 ммоль) и нагревали при 150°C на масляной бане в течение 10 мин. Затем смесь остужали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (562 г, выход 56%).

Стадия G. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Суспензию (R)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 235) (28,6 мг, 0,0548 ммоль) в THF (2 мл) обрабатывали ультразвуком для получения молочной суспензии. К этой суспензии добавляли триэтиламин (11 мкл, 0,082 ммоль) с последующим добавлением раствора (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еноилхлорида (промежуточное соединение 23) (0,060 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (со стадии H выше). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (17,9 мг, выход 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 640,7; m/z по результатам анализа: 641,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,42-9,68 (м, 1H), 8,45 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,39-7,55 (м, 2H), 7,29 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,58 Гц, 2H), 6,70 (д, J=9,09 Гц, 2H), 6,28 (д, J=6,06 Гц, 1H), 4,13-4,22 (м, 1H), 3,39-4,02 (м, 3H), 1,65-2,16 (м, 6H), 1,21-1,33 (м, 3H), 0,92-1,04 (м, 1H).

Пример 176. <sup>13</sup>C-(R,Z)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



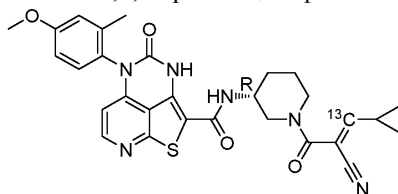
Стадия A. <sup>13</sup>C-Циклопропанкарбальдегид. Раствор <sup>13</sup>C-N,N-диметилформаида (500 мг, 6,75 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли к циклопропилмагнийбромиду в THF (0,5 М, 15 мл, 7,4 ммоль) на ледяной бане в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем смесь подкисляли с помощью 3 М водного раствора HCl, экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в

названии соединения в виде бледно-желтого масла (320 мг, 62%), который применяли без очистки на следующем этапе.

Стадия В.  $^{13}\text{C}$ -(R,Z)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (полученного как в примере 110, стадия В, 250 мг, 0,57 ммоль), 2-цианоксусной кислоты (97 мг, 1,1 ммоль), триэтиламина (115 мг, 1,14 ммоль) и НАТУ (434 мг, 1,14 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением воды и осадок отфильтровывали с получением бледно-желтого твердого вещества. К смеси этого твердого вещества и  $^{13}\text{C}$ -циклопропанкарбальдегида (122 мг, 1,71 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли пиперидин (97 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии (С-18, MeOH/H<sub>2</sub>O) с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (12 мг, 4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,53-6,01 (м, 1H), 5,86 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,39-4,21 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,72-3,63 (м, 1H), 3,30-3,13 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,52-1,44 (м, 1H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,82-0,75 (м, 2H).

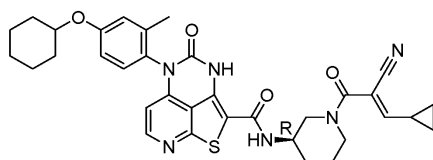
Пример 177.  $^{13}\text{C}$ -(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали по той же процедуре, что описана в примере 176, но другой изомер выделяли с помощью флэш-хроматографии (С-18, MeOH/H<sub>2</sub>O). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,77-6,24 (м, 1H), 5,88 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,95-3,82 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,71-3,57 (м, 1H), 3,10-2,76 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,503-1,43 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 2H), 1,00-0,88 (м, 1H), 0,84-0,77 (м, 1H).

Пример 178. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилин]пиперидин-3-карбонитрил. К холодному (0°C) раствору 2-хлор-4-(4-гидрокси-2-метиланилино)пиперидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 14) (1,0 г, 3,8 ммоль), циклогексанола (1,16 г, 11,6 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (1,5 г, 5,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIAD (1,17 г, 5,79 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 30%).

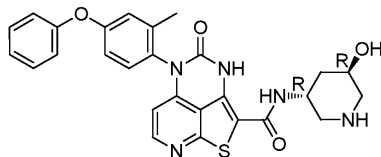
Стадия В. (R)-5-(4-(Циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии D-H в примере 1 и с применением 2-хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилино]пиперидин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К перемешиваемому раствору (R)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,20 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 17) (43 мг, 0,31 ммоль), НАТУ (120 мг, 0,32 ммоль) и диизопропилэтиламина (67 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с солевым раствором и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток

очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (26 мг, выход 16%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{36}N_6O_4S$ , 624,8;  $m/z$  по результатам анализа: 625,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,60-6,48 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,11-3,94 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 4H), 1,94-1,65 (м, 5H), 1,64-1,26 (м, 10H), 1,25-1,14 (м, 2H), 1,06-0,77 (м, 2H).

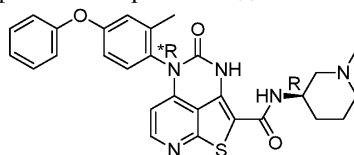
Пример 179. N-((3R,5R)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 4) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ , 515,6;  $m/z$  по результатам анализа: 516,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,24 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,87 (м, 2H).

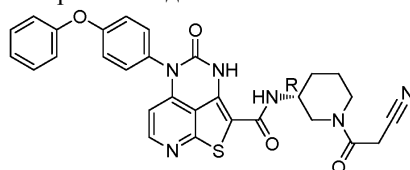
Пример 180. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-G в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$ , 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$ , 1H), 4,24-4,11 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,80-2,66 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31-2,17 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H).

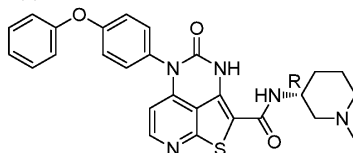
Пример 181. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи с мешальником в атмосфере Ar добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860, 313,4 мг, 0,523 ммоль), цианоуксусную кислоту (72 мг, 0,84 ммоль), НАТУ (258 мг, 0,680 ммоль) и триэтиламин (0,147 мл, 1,04 ммоль) в ТНФ (2,1 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 5 мин при 100°C. Реакционную смесь отфильтровывали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (203 мг, выход 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}N_6O_4S$ , 552,6;  $m/z$  по результатам анализа: 553,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,42-8,24 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 4H), 7,24-7,05 (м, 5H), 6,27-6,13 (м, 1H), 4,53-4,30 (м, 1H), 4,03-3,60 (м, 4H), 3,23-2,68 (м, 2H), 2,16-1,48 (м, 4H).

Пример 182. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

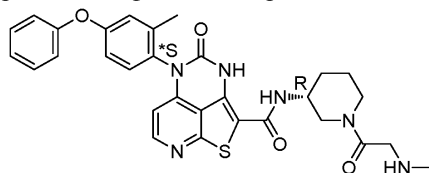


В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи с мешальником в ат-

мосфере Ag добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860, 69,5 мг, 0,143 ммоль), цианоборгидрида натрия (19,7 мг, 0,313 ммоль) и MeOH (3 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Затем посредством шприца добавляли водный формальдегид (0,01 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь отфильтровывали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого пушистого твердого вещества (25,3 мг, выход 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,50-7,31 (м, 4H), 7,24-7,03 (м, 6H), 6,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,27-4,05 (м, 1H), 2,99-2,63 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 2H), 1,97-1,41 (м, 4H).

Пример 183. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

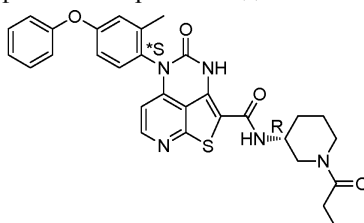


Стадия А. (R)-трет-Бутил метил (2-(3-(5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил-2-оксоэтил)карбамат. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 30 мг, 0,056 ммоль) добавляли 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-уксусную кислоту (промежуточное соединение 21) (16 мг, 0,085 ммоль), НАТУ (28 мг, 0,074 ммоль) и триэтиламин (0,031 мл, 0,22 ммоль) добавляли DMF (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил метил (2-(3-(5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (25 мг, 0,037 ммоль) в HCl/MeOH (2 М, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем доводили pH до pH >7 с помощью насыщенного NaHCO<sub>3</sub> и очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 5 мг, 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 570,7; m/z по результатам анализа: 571,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,16-8,07 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,04-7,01 (м, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 5,90-5,75 (м, 1H), 4,26-4,09 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,73-3,55 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 2,60-2,49 (м, 3H), 2,15-2,08 (м, 3H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H).

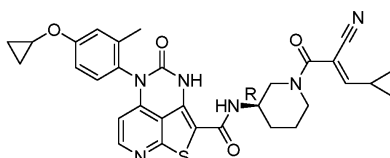
Пример 184. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 30 мг, 0,06 ммоль), триэтиламина (15 мг, 0,015 ммоль) и пропаноилпропаноата (15 мг, 0,12 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (19 мг, выход 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 555,6; m/z по результатам анализа: 556,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,28 (м, 1H), 7,51-7,35 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,09-6,01 (м, 1H), 4,54-3,83 (м, 3H), 3,16-2,97 (м, 1H), 2,85-2,65 (м, 1H), 2,59-2,36 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,91-1,51 (м, 3H), 1,17-1,09 (м, 3H).

Пример 185. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



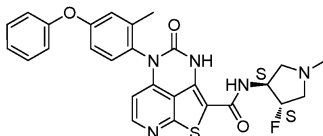
Стадия А. 4-циклопропокси-2-метил-1-нитробензол. Указанное в названии соединение получали по способу примера 33, стадия А с применением бромциклопропана вместо 2-иодпропана.

Стадия В. (R)-5-(4-Циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии В-Н в примере 1 и с применением 4-циклопропокси-2-метил-1-нитробензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксифенола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (80 мг, 0,17 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (48 мг, 0,35 ммоль), НАТУ (85 мг, 0,22 ммоль) и диизопропилэтиламина (44 мг, 0,35 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (27 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ , 582,7; m/z по результатам анализа: 583,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,27 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,57-6,49 (м, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 4,14-3,93 (м, 3H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,25-3,05 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 2H), 1,01-0,91 (м, 1H), 0,87-,077 (м, 3H), 0,75-0,69 (м, 2H).

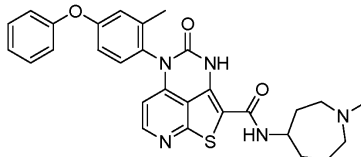
Пример 186. N-((3S,4S)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 218, 100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (5 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (127 мг, 0,597 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (86 мг, выход 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ , 517,6; m/z по результатам анализа: 518,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,39-5,18 (м, 1H), 4,66-4,51 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

Пример 187. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

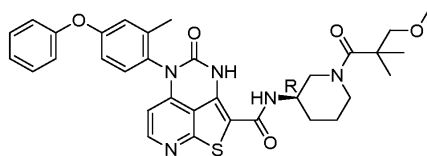


Стадия А. N-(Азепан-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил 4-аминоазепан-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору N-(азепан-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,4 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (5 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (124 мг, 0,585 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 1H), 7,22-12 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 5,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,96-2,79 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 5H), 2,02-1,87 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H).

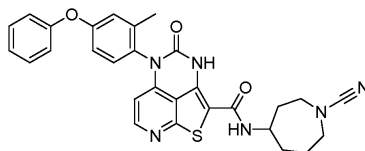
Пример 188. (R)-N-(1-(3-Метокси-2,2-диметилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 110 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-метокси-2,2-диметилпропановую кислоту (44 мг, 0,33 ммоль), НАТУ (100 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламин (0,123 мл, 0,880 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 613,7; m/z по результатам анализа: 614,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,13-6,02 (м, 1H), 4,44-4,23 (м, 2H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H), 1,30 (с, 6H).

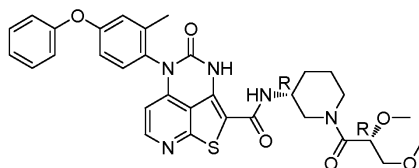
Пример 189. N-(1-Цианоазепан-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии А-I в примере 1 и с применением трет-бутил-4-аминозепан-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением бромцианида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 538,6; m/z по результатам анализа: 539,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 4H), 2,05-1,88 (м, 3H), 1,85-1,69 (м, 2H).

Пример 190. N-((R)-1-((R)-2,3-Диметоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. Метил (2R)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат. К раствору метилциклопропанкарбоксилата (1,0 г, 9,8 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли Mg<sub>2</sub> (SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4,05 г, 11,7 ммоль) при комнатной температуре и нагревали до 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, промывали с помощью DCM и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (900 мг, 69%).

Стадия В. Метил (2R)-2,3-диметоксипропаноат. К смеси метил-(2R)-2-гидрокси-3-метоксипропаноата (900 мг, 6,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метилиодид (1,90 г, 13,4 ммоль) и Ag<sub>2</sub>O (2,32 г, 10,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 16 ч, отфильтровывали, промывали с помощью DCM и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (400 мг, 40%).

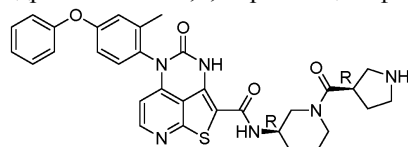
Стадия С. (2R)-2,3-Диметоксипропановая кислота. Раствор метил(2R)-2,3-диметоксипропаноата (400 мг, 2,7 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (454 мг, 10,8 ммоль) в диметоксиметане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) подвергли взаимодействию при комнатной температуре в течение 16 ч. pH довели до pH <7, экстрагировали с помощью DCM, концентрировали для удаления DCM, что давало указанное в названии соединение в виде бесцветного масла в виде раствора в диметоксиметане (3,0 г).

Стадия D. N-((R)-1-((R)-2,3-Диметоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (2R)-2,3-

диметоксипропановой кислоты (50 мг, 0,37 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилдихлорид (2 мл) и обеспечивали реакцию при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и растворяли в DCM (5 мл). Смесь добавляли к раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 80 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) и обеспечивали реакцию при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O, экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества (30 мг, выход 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S, 615,7; m/z по результатам анализа: 616,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,41-8,27 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,15-7,02 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,12-6,03 (м, 1H), 4,68-4,47 (м, 3H), 4,41-3,89 (м, 3H), 3,77-3,55 (м, 2H), 3,44-3,36 (м, 4H), 3,52-3,12 (м, 1H), 3,01-2,77 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,78-1,49 (м, 2H).

Пример 191. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

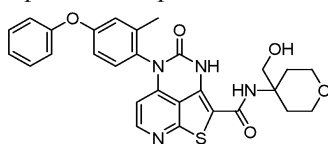


Стадия А. (R)-трет-бутил 3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат. Обеспечивали реакцию раствора (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 300 мг, 0,60 ммоль), (3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (258 мг, 1,20 ммоль), HATU (456 мг, 1,20 ммоль) и триэтиламина (121 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход 83%).

Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил-3-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (37%, 2 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили посредством добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,43 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,13-6,03 (м, 1H), 4,52-4,33 (м, 1H), 4,24-3,87 (м, 2H), 3,75-3,61 (м, 2H), 3,44-3,31 (м, 3H), 3,09-2,62 (м, 2H), 2,40-2,15 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 5H), 1,92-1,50 (м, 3H).

Пример 192. N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

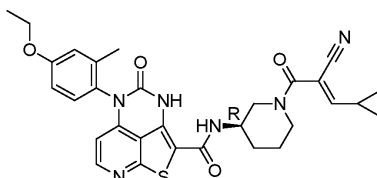


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением (4-аминотетрагидропиран-4-ил)метанола вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, 530,6; m/z по результатам анализа: 531,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,14 (с, 1H), 8,35-8,23 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,00-5,86 (м, 1H), 5,08-4,90 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 6H), 2,29-2,12 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,68-1,56 (м, 2H).

Пример 193. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.





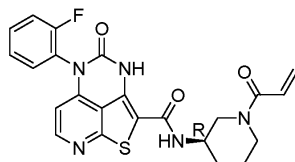
Стадия А. 4-Этоксид-2-метил-1-нитробензол. К смеси 3-метил-4-нитрофенола (5,0 г, 33 ммоль) и  $K_2CO_3$  (13,6 г, 98,6 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли бромэтан (8,9 г, 82 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду с образованием желтого осадка. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в названии соединения (4,5 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В. (R)-5-(4-Этоксид-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии В-Н в примере 1 и с применением 4-этоксид-2-метил-1-нитробензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксидбензола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-этоксид-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К перемешиваемой суспензии (R)-5-(4-этоксид-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 17) (36 мг, 0,26 ммоль), NATU (100 мг, 0,26 ммоль) и диизопропилэтиламин (60 мл, 0,46 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с раствором соли, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (73 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ , 570,7; m/z по результатам анализа: 571,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 6,60-6,47 (м, 1H), 6,04-5,97 (м, 1H), 4,27-3,88 (м, 5H), 3,25-3,00 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 3H), 2,09-1,49 (м, 6H), 1,46-1,35 (м, 3H), 1,25-1,13 (м, 2H), 1,04-0,70 (м, 2H).

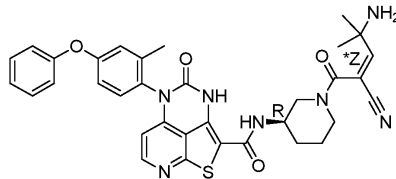
Пример 194. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-І в примере 1 и с применением 2-фторанилина вместо 2-метил-4-феноксиданилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}FN_3O_3S$ , 465,5; m/z по результатам анализа: 466,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,24-8,03 (м, 1H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 1H), 6,87-6,64 (м, 1H), 6,15-5,97 (м, 2H), 5,65 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,55-4,11 (м, 1H), 4,10-3,88 (м, 1H), 3,79-3,69 (уш, 1H), 3,14-2,90 (м, 1H), 2,83-2,57 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 1H), 1,83-1,52 (м, 2H), 1,52-1,29 (м, 1H).

Пример 195. (R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксидфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



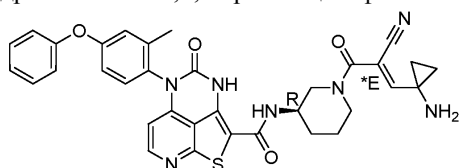
Стадия А. (R,Z)-трет-Бутил (4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксидфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил)карбамат. Раствор ((R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксидфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 300 мг, 0,53 ммоль), трет-бутил N-(1,1-диметил-2-оксо-этил)карбамата (297 мг, 1,59 ммоль), пиперидина (0,5 мл), уксусной кислоты (0,2 мл), диоксана (15 мл) и молекулярные сита 4Å (1 г) добавляли в колбу и перемешивали при 100°C

в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (188 г, выход 48,2%).

Стадия В. (R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R,Z)-трет-бутил (4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил)карбамата (188 мг, 0,255 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли концентрированную HCl (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали досуха, разбавляли DCM, промывали насыщенным  $NaHCO_3$  и соевым раствором, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (151 мг, выход 90,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{33}N_7O_4S$ , 635,7;  $m/z$  по результатам анализа: 636,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28-8,20 (м, 1H), 7,83-7,63 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,01-5,95 (м, 1H), 4,30-3,73 (м, 3H), 3,36-3,25 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 4H), 2,01-1,83 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 6H).

Пример 196. (R,E)-N-(1-(3-(1-Аминоциклопропил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

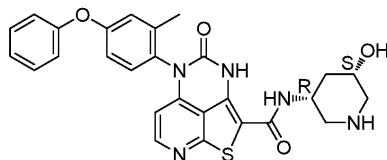


Стадия А. (R,E)-трет-бутил (1-(2-циано-3-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)циклопропил)карбамат. Раствор ((R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 150 мг, 0,26 ммоль), трет-бутил N-(1-формилциклопропил)карбамат (147 мг, 0,795 ммоль), пиперидин (0,3 мл), уксусную кислоту (0,1 мл), диоксан (10 мл) и 4Å молекулярные сита (1 г) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (153 г, выход 78,5%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(3-(1-Аминоциклопропил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R,E)-трет-бутил (1-(2-циано-3-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)циклопропил)карбамата (153 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали досуха, разбавляли DCM, промывали насыщенным  $NaHCO_3$  и соевым раствором, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (68 мг, выход 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{31}N_7O_4S$ , 633,7;  $m/z$  по результатам анализа: 634,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,18 (м, 1H), 7,59-7,18 (м, 4H), 7,18-6,85 (м, 5H), 6,03-5,84 (м, 1H), 4,66-4,39 (м, 1H), 4,12-3,69 (м, 2H), 3,07-2,67 (м, 2H), 2,10-1,77 (м, 6H), 1,77-1,48 (м, 3H), 1,39-1,11 (м, 2H).

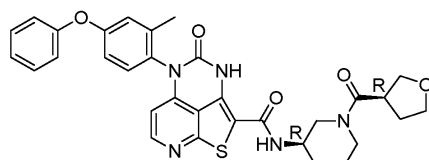
Пример 197. N-((3R,5S)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидина-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ , 515,6;  $m/z$  по результатам анализа: 516,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,27 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,23-7,12 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,41-4,25 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 1H).

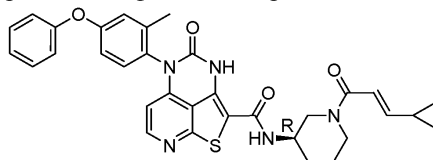
Пример 198. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-(R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Обеспечивали реакцию раствора (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 90 мг, 0,18 ммоль), (3R)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (88 мг, 0,76 ммоль), НАТУ (168 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (45 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (52 мг, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 597,7; m/z по результатам анализа: 598,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,27 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,12-7,00 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,11-6,00 (м, 1H), 4,52-4,29 (м, 1H), 4,21-3,79 (м, 6H), 3,52-3,38 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 1H), 2,39-2,14 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,88-1,50 (м, 3H).

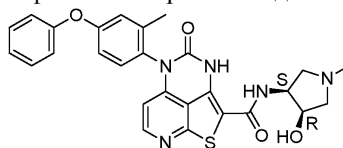
Пример 199. (R,E)-N-(1-(3-Циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,2 ммоль) и (E)-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (500 мг, 4,5 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли НАТУ (228 мг, 0,600 ммоль) и диизопропилэтиламин (130 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (41 мг, выход 34%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 593,7; m/z по результатам анализа: 594,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,51-9,41 (м, 1H), 8,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,52-6,33 (м, 2H), 6,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,01-3,78 (м, 1H), 3,63-3,27 (м, 2H), 2,14-2,09 (м, 3H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,81-1,58 (м, 5H), 0,96-0,82 (м, 2H), 0,76-0,42 (м, 2H).

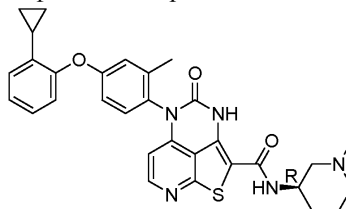
Пример 200. N-((3S,4R)-4-Гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3S,4R)-2-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 241, 100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,597 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 515,6; m/z по результатам анализа: 516,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,17 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,04-5,93 (м, 1H), 4,57-4,37 (м, 2H), 3,14-2,94 (м, 2H), 2,87-2,69 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Пример 201. (R)-5-(4-(2-Циклопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

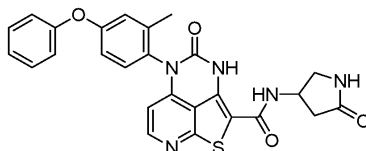


Стадия А. (R)-5-(4-(2-Циклопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-циклопропилфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Циклопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-циклопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (30 мг, 1,0 ммоль, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и после перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (78 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем доводили pH до pH >7 с помощью 2 М водной NaOH и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 553,7; m/z по результатам анализа: 554,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (д, J=5,5, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,19-7,06 (м, 2H), 7,02-6,89 (м, 3H), 6,86-6,76 (м, 1H), 5,89 (д, J=5,5, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,08-1,92 (м, 6H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 2H), 0,67-0,57 (м, 2H).

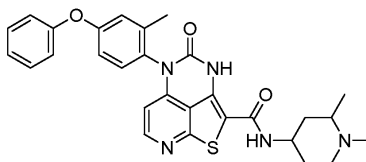
Пример 202. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 4-аминопирролидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 500,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,25-8,16 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 7,01-7,98 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 5,93-5,84 (м, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,01 (с, 3H).

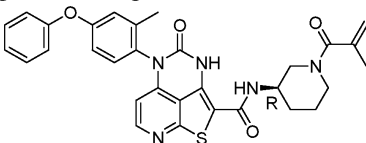
Пример 203. N-(1,2-Диметилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 258, 150 мг, 0,29 ммоль) и формальдегида (0,6 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (186 мг, 0,878 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (110 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,32 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 7,09-6,98 (м, 3H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,89 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,90-3,64 (м, 2H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,89-1,72 (м, 2H), 1,69-1,53 (м, 1H), 1,43-1,28 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 204. (R)-N-(1-Метакрилилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

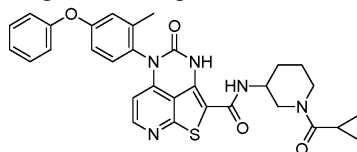


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), 2-метилпроп-2-еновой кислоты (52 мг, 0,60 ммоль), NATU (148 мг, 0,390 ммоль) и диизопропилэтиламина (77 мг, 0,60 ммоль) в DMF (5 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (105 мг, выход 66,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ , 567,7;  $m/z$  по результатам анализа: 568,7  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,27-8,22 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,07-6,98 (м, 3H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,17-4,93 (м, 2H), 4,05-3,89 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,08-2,62 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 1H).

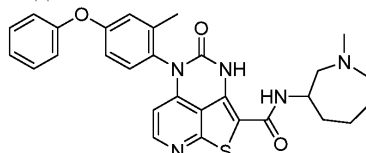
Пример 205. N-(1-(Циклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 1-(циклопропилкарбонил)-3-пиперидинамина HCl вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ , 567,7;  $m/z$  по результатам анализа: 568,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,30 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 1H), 6,09 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,51 (д,  $J=63,3$  Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,20 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,97 (д,  $J=38,8$  Гц, 1H), 3,30-3,15 (м, 1H), 2,99-2,81 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,95-1,08 (м, 3H), 0,99-0,69 (м, 4H).

Пример 206. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

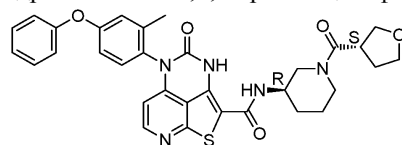


Стадия А. N-(Азепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил 3-аминоазепан-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору N-(азепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (124 мг, 0,585 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества (70 мг, выход 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,97 (дд,  $J=8,6, 2,8$  Гц, 1H), 6,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,43-3,30 (м, 2H), 3,27-3,12 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,01-1,83 (м, 4H), 1,74-1,62 (м, 1H).

Пример 207. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

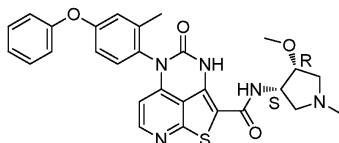


Обеспечивали реакцию раствора (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 120 мг, 0,24 ммоль), (3S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,86 ммоль), NATU (150 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (80 мг, 0,79 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили  $H_2O$  (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества (57 мг, выход 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ , 597,7;  $m/z$  по результатам анализа: 598,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,27 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 3H), 7,19-7,09 (м, 1H), 7,09-7,00 (м,

3H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,04-5,98 (м, 1H), 4,60-4,31 (м, 1H), 4,26-4,08 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,85-3,66 (м, 4H), 3,52-3,37 (м, 1H), 3,15-2,92 (м, 1H), 2,81-2,59 (м, 1H), 2,15-1,97 (м, 6H), 1,89-1,73 (м, 1H), 1,73-1,41 (м, 2H).

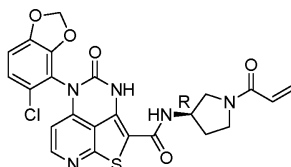
Пример 208. N-((3S,4R)-4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 211, 100 мг, 0,19 ммоль) и формальдегида (0,4 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (123 мг, 0,582 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (54 мг, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 7,06-6,95 (м, 3H), 6,94-6,85 (м, 1H), 5,94 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,92-2,78 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

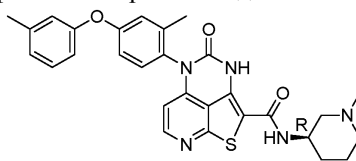
Пример 209. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям С-I в примере 1 с применением 5-хлор-1,3-бензодиоксол-4-амин и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила вместо 2-метил-4-феноксанилина и 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонитрила на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 511,9; m/z по результатам анализа: 512,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,70-6,52 (м, 1H), 6,32-6,23 (м, 2H), 6,13-6,07 (м, 2H), 5,82-5,67 (м, 1H), 4,67-4,57 (м, 1H), 4,01-3,51 (м, 4H), 2,40-2,21 (м, 1H), 2,19-2,03 (м, 1H).

Пример 210. (R)-5-(2-Метил-4-(м-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



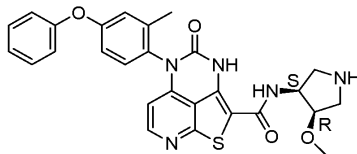
Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(м-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением м-крезола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(м-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(м-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (88 мг, 0,17 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (73 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и водой (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (62 мг, выход 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,05 (уш 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,05-7,01 (м, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 5,88 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 1H),

1,69-1,63 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,35-1,27 (м, 1H).

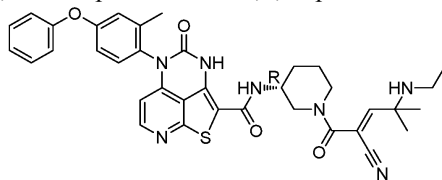
Пример 211. N-((3S,4R)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 11) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_5S$ , 515,6;  $m/z$  по результатам анализа: 516,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,26 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,92 (дд,  $J=8,6, 2,8$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,67-4,60 (м, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,35-3,27 (м, 2H), 2,04 (с, 3H).

Пример 212. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.

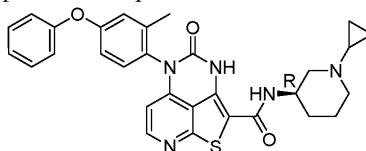


Стадия А. 3-Бром-3-метилбутанал. К раствору 3-метилбутанала (1,0 г, 12 ммоль) в  $Et_2O$  (10 мл) медленно добавляли комплекс брома-1,4-диоксана (1,44 г, 5,81 ммоль) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли 10% водный раствор  $Na_2S_2O_4$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. смесь экстрагировали  $Et_2O$ . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 56%) Стадия В. 3-(Этиламино)-3-метилбутанал. К раствору 3-бром-3-метилбутанала (650 мг, 3,94 ммоль) в  $Et_2O$  (10 мл) добавляли этиламин (0,773 мл, 11,8 ммоль) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали досуха и применяли остаток на следующей стадии без очистки.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 874, 98 мг, 0,17 ммоль), 3-(этиламино)-3-метилбутанала (60 мг, 0,52 ммоль) и пиперидина (0,0085 мл, 0,086 ммоль) в  $CH_3CN$  (5 мл) перемешивали при  $60^\circ C$  в течение ночи, концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (20 мг, выход 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{36}H_{37}N_7O_4S$ , 663,8;  $m/z$  по результатам анализа: 664,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,12-8,03 (м, 1H), 7,63-7,51 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 5,84-5,78 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,24-3,17 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 5H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,75-1,70 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 6H), 1,18-1,12 (м, 3H).

Пример 213. (R)-N-(1-Циклопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.

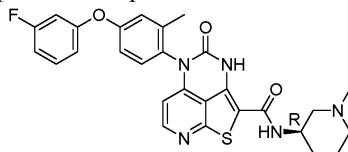


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль), (1-этоксициклопропокси) триметилсилана (209 мг, 1,20 ммоль),  $NaBH_3CN$  (38 мг, 0,60 ммоль) и уксусной кислоты (2 капли) в  $MeOH$  (10 мл) нагревали на  $55^\circ C$  в течение ночи. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (76 г, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_3S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,30 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 4,34-4,30 (м,

1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98-1,80 (м, 2H), 1,74-1,52 (м, 2H), 0,71-0,59 (м, 4H).

Пример 214. (R)-5-(4-(3-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

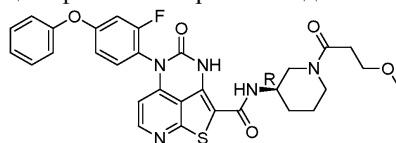


Стадия А. (R)-5-(4-(3-Фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 3-фторфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(3-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(3-фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (96 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (78 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл), органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 531,6; m/z по результатам анализа: 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,24 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,11 (уш, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,05-6,95 (м, 3H), 6,94-6,88 (м, 1H), 5,90 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,36-1,25 (м, 1H).

Пример 215. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Фтор-1-нитро-4-феноксибензол. К раствору 3-фтор-4-нитрофенола (2,0 г, 13 ммоль), фенолбороновой кислоты (2,33 г, 19,1 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (4,62 г, 25,5 ммоль) и триэтиламина (6,44 г, 6,37 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (порошок <50 мкм, 2 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>, затем фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (2,7 г, выход 91%).

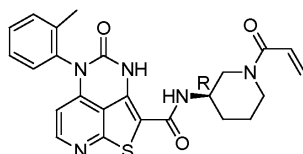
Стадия В. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии В-Н в примере 1 и с применением 2-фтор-1-нитро-4-феноксибензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксибензола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточная стадия 1) на стадии G.

Стадия С. (R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,30 ммоль), 3-метоксипропановой кислоты (27 мг, 0,26 ммоль), NATU (227 мг, 0,596 ммоль) и триэтиламина (60 мг, 0,60 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (103 мг, выход 58,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 589,6; m/z по результатам анализа: 590,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,39 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22-7,89 (м, 1H), 7,65-7,51 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,49-4,08 (м, 1H), 3,97-3,62 (м, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 3H), 3,05-2,80 (м, 1H), 2,68-2,49 (м, 3H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,81-1,51 (м, 2H), 1,49-1,26 (м, 1H).

Пример 216. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

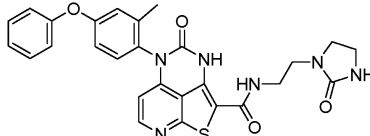




Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Г в примере 1 и с применением 2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ , 461,5;  $m/z$  по результатам анализа: 462,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$ , 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,86-6,71 (м, 1H), 6,25-6,14 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,5$ , 1H), 5,76-5,67 (м, 1H), 4,56-4,26 (м, 1H), 4,21-3,90 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,65-2,82 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,80-1,22 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

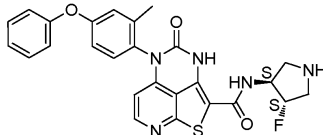
Пример 217. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1 и с применением 1-(2-аминоэтил) имидазолидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_6O_4S$ , 528,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,55 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,00 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,70-3,56 (м, 4H), 3,56-3,40 (м, 4H), 2,13 (с, 3H).

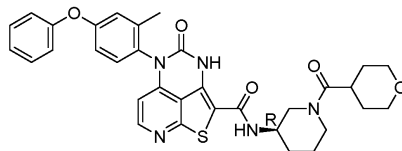
Пример 218. N-((3S,4S)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}FN_5O_3S$ , 503,5;  $m/z$  по результатам анализа: 504,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,12-0,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,01 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,28-5,11 (м, 1H), 4,56-4,46 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,11 (с, 3H).

Пример 219. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.

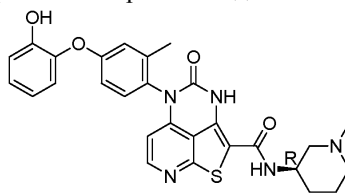


Обеспечивали реакцию раствора (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869, 90 мг, 0,18 ммоль), тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (88 мг, 0,67 ммоль), НАТУ (168 мг, 0,442 ммоль) и триэтиламина (45 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением  $H_2O$  (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества (57 мг, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{33}N_5O_5S$ , 611,7;  $m/z$  по результатам анализа: 612,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,31 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,10-6,05 (м, 1H), 4,56-4,26 (м, 1H), 4,21-3,81 (м, 4H), 3,61-3,38 (м, 2H), 3,20-2,93 (м, 2H), 2,83-2,67 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,82-

1,63 (м, 4H), 1,63-1,48 (м, 2H).

Пример 220. (R)-5-(4-(2-Гидроксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. Метил 3-амино-4-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат. Раствор 4-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)амино)-2-хлорникотинитрила (промежуточное соединение 25) (2,54 г, 5,45 ммоль), метил-2-сульфанилацетата (1,157 г, 10,90 ммоль) и NaOMe (589 мг, 10,9 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха и диспергировали между DCM и водой. Органический слой собирали, концентрировали досуха и применяли на следующей стадии без очистки (1,345 г, выход 46%).

Стадия В. Метил 5-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Раствор метил-4-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)амино)-3-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (1,345 г, 2,511 ммоль) и CDI (1,221 г, 7,530 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч, концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (1,03 г, 73,0%).

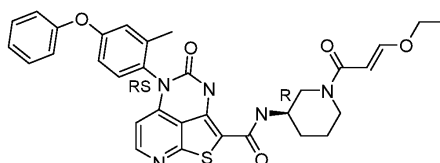
Стадия С. 5-(4-(2-Гидроксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Раствор метил-5-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (1,03 г, 1,83 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (385 мг, 9,18 ммоль) в THF/MeOH/вода (10 мл/4 мл/4 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч, концентрировали под вакуумом до половины объема, и pH доводили до pH=6 с применением AcOH. Осадок собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением указанного в названии соединения (702 мг, выход 88,0%), которое затем применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D. (R)-5-(4-(2-Гидроксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(4-(2-гидроксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (702 мг, 1,62 ммоль) и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (649 мг, 3,24 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (1,232 г, 3,240 ммоль) и триэтиламин (328 мг, 3,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха и растворяли остаток в MeOH (20 мл) и концентрировали с помощью HCl (2 мл). Смесь концентрировали досуха и распределяли между DCM и 10% водным NH<sub>3</sub>, собирали органический слой, концентрировали досуха и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (610 мг, выход 73%).

Стадия E. (R)-5-(4-(2-Гидроксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-гидроксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (316 мг, 0,613 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (260 мг, 1,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл), воду (30 мл) и водный раствор NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (82 мг, выход 25%). MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,64 (уш, 1H), 8,36-8,24 (м, 1H), 8,14-7,94 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,83-6,75 (м, 1H), 5,94-5,82 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,73-1,66 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,39-1,30 (м, 1H).

Пример 221. (R,E)-N-(1-(3-Этоксипропил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



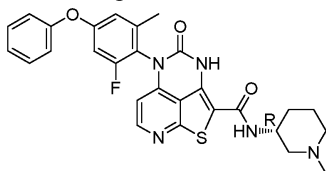
Стадия А. (E)-3-Этоксипроп-2-еновая кислота. Раствор этил-(E)-3-этоксипроп-2-еноата (5,0 г, 0,035

ммоль) растворяли в 2 М растворе NaOH (40 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до pH 3 с помощью 4 М водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу обрабатывали активированным углем и сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (1,8 г, выход 44%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(3-Этоксикарилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (EЗ)-3-этоксипроп-2-еновой кислоты (81 мг, 0,70 ммоль) и тионилхлорида (1 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и концентрировали досуха, получая (EЗ)-3-этоксипроп-2-еноилхлорид. К холодному перемешиваемому раствору (EЗ)-3-этоксипроп-2-еноилхлорида в DCM (5 мл) добавляли (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 300 мг, 0,60 ммоль) и триэтиламин (182 мг, 1,80 ммоль). Смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали раствор с помощью DCM. Органический слой концентрировали досуха, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход 22%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 597,7; m/z по результатам анализа: 598,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,20 (м, 1H), 7,60-7,42 (м, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 7,19-7,10 (м, 1H), 7,07-6,98 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,09-5,98 (м, 1H), 5,88-5,76 (м, 1H), 4,63-4,13 (м, 1H), 4,09-3,72 (м, 4H), 3,18-3,01 (м, 1H), 3,00-2,66 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 3H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 3H).

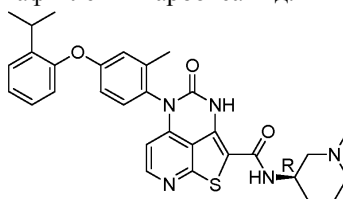
Пример 222. (R)-5-(2-Фтор-6-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Г в примере 1 и с применением 2-фтор-6-метил-4-феноксанилина (промежуточное соединение 9) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 531,6; m/z по результатам анализа: 532,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 6,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,26-4,11 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,83-2,69 (м, 1H), 2,38-2,35 (м, 3H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,97-1,78 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 1H).

Пример 223. (R)-5-(4-(2-Изопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



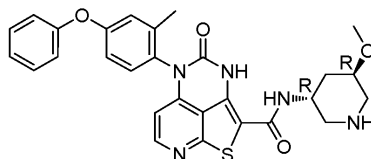
Стадия А. (R)-5-(4-(2-Изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-ОКСО-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-изопропилфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Изопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-Изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,19 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (6 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (118 мг, 0,555 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (63 мг, выход 54%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 555,7; m/z по результатам анализа: 556,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (с, 1H), 8,35-8,21 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H),

7,24-7,14 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 2H), 6,91-6,82 (м, 1H), 6,08-5,96 (м, 1H), 4,35-4,22 (м, 1H), 3,52-3,38 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,90-2,66 (м, 5H), 2,14-2,06 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,9 Гц, 6H).

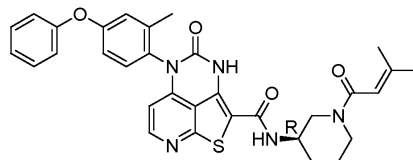
Пример 224. N-((3R,5R)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 6) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 5,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,41-4,25 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,87-1,75 (м, 1H).

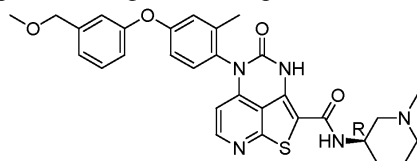
Пример 225. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метилбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,30 ммоль) и 3-метилбут-2-еновой кислоты (60 мг, 0,60 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (228 мг, 0,600 ммоль) и триэтиламин (61 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (117 мг, выход 66,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 581,7; m/z по результатам анализа: 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,22 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,11-8,00 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,94 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 5,90-5,81 (м, 1H), 4,44-4,10 (м, 1H), 3,90-3,69 (м, 2H), 3,05-2,85 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 6H), 1,72-1,51 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 1H).

Пример 226. (R)-5-(4-(3-(Метоксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



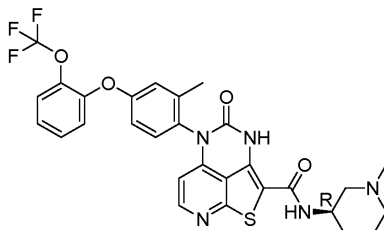
Стадия А. 4-[3-(Метоксиметил)фенокси]-2-метиланилин. К раствору 1-бром-3-(метоксиметил)бензола (2,6 г, 13 ммоль) и 4-амино-3-метилфенола (1,6 г, 13 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,10 г, 51,5 ммоль), (1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (369 мг, 2,59 ммоль) и CuI (247 мг, 1,30 ммоль) и его загружали с помощью N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, экстрагировали с помощью EtOAc/H<sub>2</sub>O, собирали органический слой и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде черного твердого вещества (выход 500 мг, выход 16%).

Стадия В. (R)-5-(4-(3-(Метоксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Г в примере 1 и с применением 4-[3-(метоксиметил)фенокси]-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 557,7; m/z по результатам анализа: 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,71-9,44 (м, 1H), 8,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,25-8,04 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 1H), 5,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,79-4,61 (м,

1H), 4,46 (с, 2H), 3,59-3,47 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,73-3,41 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,76-2,61 (м, 1H), 2,60-2,28 (м, 1H), 2,18-1,99 (м, 4H), 2,00-1,83 (м, 1H), 1,83-1,62 (м, 1H).

Пример 227. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметокси)феноксифенил)-4-оксо-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

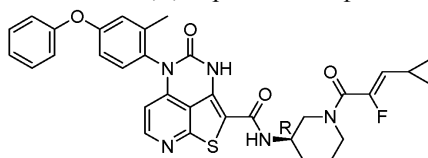


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметокси)феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-(трифторметокси)фенола вместо фенола на стадии А, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметокси)феноксифенил)-4-оксо-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(2-(трифторметокси)феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (107 мг, 0,183 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (78 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (66 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 597,6; m/z по результатам анализа: 598,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12-7,99 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 5,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 2,87-2,87 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 1H), 1,37-1,27 (м, 1H).

Пример 228. (R,Z)-N-(1-(3-Циклопропил-2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



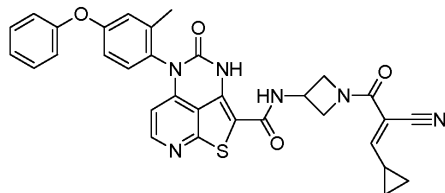
Стадия А. Этил-2-диэтоксифосфорил-2-фторацетат. Раствор этил-2-бром-2-фторацетата (5,0 г, 27 ммоль) и триэтилфосфита (13 мл) нагревали до 130°C в течение 23 ч. Полученную смесь дистиллировали при пониженном давлении (1,4 мбар, 75-110°C) с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого масла (6 г, 92%).

Стадия В. (Z)-3-Циклопропил-2-фторпроп-2-еновая кислота. Раствор этил-2-(диэтоксифосфорил)-2-фторацетат (2,0 г, 8,3 ммоль) в THF (5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли NaH (198 мг, 8,26 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин, затем к реакционной смеси медленно добавляли циклопропанкарбальдегид (0,579 г, 8,26 ммоль) и давали реакционной смеси нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию обрабатывали добавлением DCM и воды. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли воду (5 мл) и NaOH (1,321 г, 33,03 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, затем подкисляли с помощью 2 М водной HCl до pH ~2 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (0,72 г, выход 67%).

Стадия С. (R,Z)-N-(1-(3-Циклопропил-2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (Z)-3-циклопропил-2-фторпроп-2-еновой кислоты (73 мг, 0,56 ммоль), NATU (213 мг, 0,560 ммоль) и триэтиламина (142 мг, 1,40 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 611,7; m/z по результатам анализа: 612,5 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,21 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,16 (дд,  $J=21,0, 10,5$  Гц, 1H), 4,35-4,05 (м, 1H), 3,96-3,71 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,31-1,23 (м, 1H), 0,87-0,72 (м, 2H), 0,50-0,31 (м, 2H).

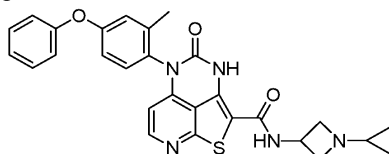
Пример 229. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору DMF (2 мл) добавляли N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 100 мг, 0,21 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 17) (58 мг, 0,42 ммоль), NATU (121 мг, 0,318 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,072 мл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (63 г, выход 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 590,7;  $m/z$  по результатам анализа: 591,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 2H), 4,47-4,37 (м, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,21-1,18 (м, 2H), 0,96-0,89 (м, 2H).

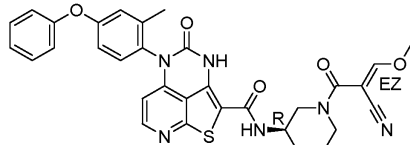
Пример 230. N-(1-Циклопропилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 150 мг, 0,30 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,5 мл) в MeOH (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл), а затем цианоборгидрид натрия (93 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, реакционную смесь подщелачивали до pH 14 с помощью 6 M водного раствора NaOH, затем концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (61 мг, выход 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 511,6;  $m/z$  по результатам анализа: 512,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,45-8,25 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,18-6,06 (м, 1H), 4,70-4,52 (м, 1H), 3,89-3,69 (м, 2H), 3,45-3,37 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,46-0,37 (м, 2H).

Пример 231. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-метоксиакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (EZ)-2-Циано-3-метоксипроп-2-еновая кислота.

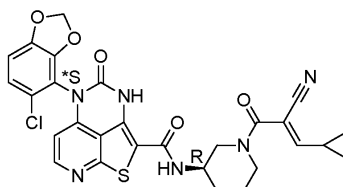
Раствор 2-цианоксусной кислоты (800 мг, 9,4 ммоль) в триметоксиметане (10 мл) и уксусном ангидриде (2 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/10 мл) и добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (790 мг, 18,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества (500 мг, выход 42%).

Стадия В. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-метоксиакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,40 ммоль), (EZ)-2-циано-3-метоксипроп-2-еновой кислоты (102 мг, 0,800 ммоль), триэтиламин (81 мг, 0,80 ммоль) и NATU (304 мг, 0,800 ммоль) в DMF (4 мл) перемешива-

ли при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и собирали осадок с помощью фильтрования. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{28}N_6O_5S$ , 608,7;  $m/z$  по результатам анализа: 609,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,38-8,26 (м, 1H), 7,94-7,81 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 3,99-3,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,48-3,30 (м, 3H), 2,16-2,05 (м, 4H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 2H).

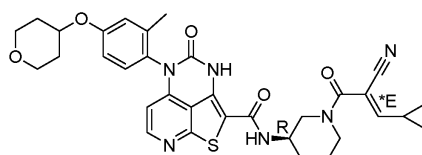
Пример 232. (R,E)-5-(\*)S-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии С-Н в примере 1, и применяя 5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и способ А хирального разделения после стадии F, чтобы получить атропоизомер \*S. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}N_5O_4S$ , 471,92;  $m/z$  по результатам анализа: 472,0  $[M+H]^+$ . Стадия В. (R,E)-5-(\*)S-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (110 мг, 0,23 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (32 мг, 0,23 ммоль), триэтиламина (94 мг, 0,93 ммоль) и НАТУ (177 мг, 0,466 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (27 мг, выход 19%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{23}N_6O_5S$ , 591,04;  $m/z$  по результатам анализа: 591,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,55-8,31 (м, 1H), 7,17 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,68-6,46 (м, 1H), 6,30-6,20 (м, 1H), 6,20-6,07 (м, 2H), 4,18-4,03 (м, 2H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,27-1,15 (м, 2H), 0,97-0,83 (м, 2H).

Пример 233. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



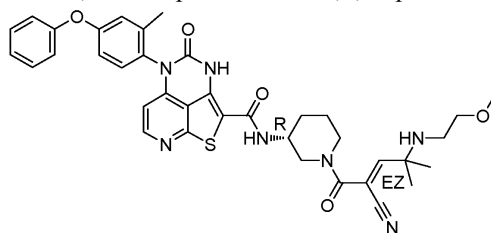
Стадия А. (R)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии D-H в примере 1 и с применением 2-хлор-4-(2-метил-4-тетрагидрофуран-4-илоксианилино)пиперидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 31) вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилин)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,197 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (54 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (97 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (68 мкл, 0,39 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (77 мг, выход 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ , 626,7;  $m/z$  по результатам анализа: 627,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,27 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 7,01-6,94 (м,

1H), 6,58-6,49 (м, 1H), 6,07-6,00 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 1H), 4,04-3,89 (м, 4H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,23-3,03 (м, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,95 (м, 5H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 3H), 1,68-1,56 (м, 1H), 1,25-1,16 (м, 2H), 1,03-0,90 (м, 1H), 0,90-0,76 (м, 1H).

Пример 234. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4((2-метоксиэтил)амино)4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-(2-Метоксиэтиламино)-2-метилпропан-1-ол. В круглодонную колбу добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (1,0 г, 11 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (1,6 г, 11 ммоль), NaI (168 мг, 1,12 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,10 г, 22,4 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (20 мл) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и применяли остаток на следующей стадии без очистки (1,22 г, выход 75%).

Стадия В. трет-бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-(2-метоксиэтил)карбамат. В круглодонную колбу добавляли 2-(2-метоксиэтиламино)-2-метилпропан-1-ол (1,22 г, 8,29 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonат (2,17 г, 9,94 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,318 г, 12,43 ммоль), THF (20 мл) и воду (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали 1 М водным раствором HCl, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (462 мг, выход 23%).

Стадия С. трет-бутил-N-(1,1-диметил-2-оксо-этил)-N-(2-метоксиэтил)карбамат. Раствор ДМСО (219 мг, 2,80 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до -78°C и добавляли оксалилдихлорид (284 мг, 2,24 ммоль) по каплям и перемешивали смесь при -78°C в течение 30 мин., затем по каплям добавляли трет-бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-(2-метоксиэтил)карбамат (462 мг, 1,87 ммоль), растворенный в DCM (10 мл), и перемешивали смесь при -78°C еще 30 мин. Реакцию гасили триэтиламиноом при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры и разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде бесцветной жидкости (401 мг, выход 87%).

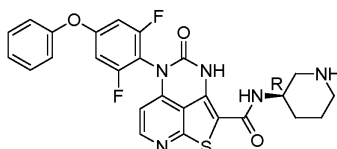
Стадия D. (R,EZ)-трет-Бутил (4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил(2-метоксиэтил)карбамат. Раствор трет-бутил-N-(1,1-диметил-2-оксоэтил)-N-(2-метоксиэтил)карбамата (200 мг, 0,815 ммоль), (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 231 мг, 0,407 ммоль), пиперидина (0,3 мл), AcOH (0,1 мл), диоксана (10 мл) и молекулярных сит 4A (1 г) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (29 мг, выход 9%).

Стадия Е. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4((2-метоксиэтил)амино)4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R,EZ)-трет-бутил(4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил(2-метоксиэтил)карбамат (29 мг, 0,036 ммоль), концентрированную HCl (2 мл) и MeOH (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (11 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S, 693,8; m/z по результатам анализа: 694,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,29 (м, 1H), 7,93-7,63 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,60-3,95 (м, 3H), 3,89-3,75 (м, 2H), 3,70-3,56 (м, 2H), 3,41-3,25 (м, 4H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,24-2,06 (м, 4H), 2,06-1,83 (м, 2H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 6H).

Пример 235. (R)-5-(2,6-Дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

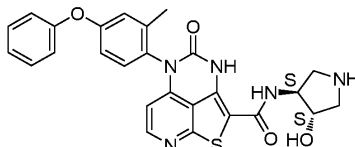




Указанное в названии соединение получали с применением условий, описанных на стадиях А-Г в примере 175. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}F_2N_5O_3S$  - 521,5;  $m/z$  по результатам анализа: 522,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,90 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,24 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 6,00 (д,  $J=5,05$  Гц, 1H), 4,03-4,16 (м, 1H), 3,32-3,39 (м, 1H), 3,12-3,20 (м, 1H), 2,78-2,94 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 2H), 1,54-1,78 (м, 2H).

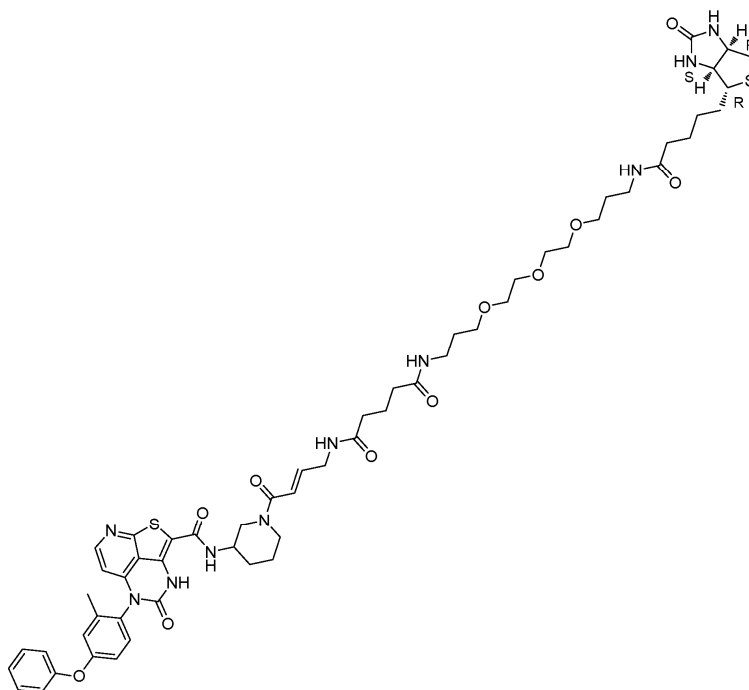
Пример 236. N-((3S,4S)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,11 (с, 3H).

Пример 237.  $N^1$ -((E)-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид.



Стадия А. N-(3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил)-5-((3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид. Раствору трет-бутил(15-оксо-19-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)карбамата (5,80 г, 10,6 ммоль) в 5 М водном HCl/MeOH (30 мл) концентрировали в вакууме при 50°C, получали целевое соединение в виде желтого масла (5,2 г, выход 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{38}N_4O_5S$ , 446,61;  $m/z$  по результатам анализа: 447,3  $[M+H]^+$ .

Стадия В. Метил 5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-диазепентакосан-1-оат. Раствор 5-метокси-5-оксопентановой кислоты (1,57 г, 10,8 ммоль), НАТУ (4,91 г, 12,9 ммоль) и триэтиламина (4,35 г, 43,1 ммоль) в безводном DMF (50 мл) пере-

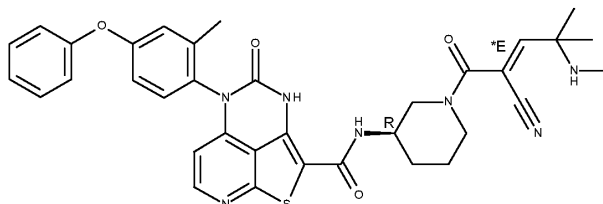
мешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли N-(3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил-5-(3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (5,20 г, 10,8 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Неочищенную смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (3,3 г, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S, 574,73; m/z по результатам анализа: 575,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 5,21-ДИОКСО-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дiazапентакосан-1-овая кислота. К раствору метил-5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дiazапентакосан-1-оата (3,3 г, 5,7 ммоль) и CaCl<sub>2</sub> (9,6 г, 86 ммоль) в i-PrOH/H<sub>2</sub>O (7:3, 108 мл) добавляли 0,5 М NaOH (14 мл) при комнатной температуре. Через 5 ч. реакцию смесь нейтрализовали с помощью 5 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде бесцветной вязкой пены (2,0 г, выход 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S, 560,70; m/z по результатам анализа: 561,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. N<sup>1</sup>-(E)-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид. Раствор 5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дiazапентакосан-1-овой кислоты (193 мг, 3,44 ммоль), HATU (261 мг, 0,687 ммоль) и триэтиламина (70 мг, 0,69 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли (R,E)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 27, 200 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Неочищенную смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (153 мг, выход 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>56</sub>H<sub>72</sub>N<sub>10</sub>O<sub>11</sub>S<sub>2</sub>, 1125,4; m/z по результатам анализа: 1125,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40-8,20 (м, 1H), 7,47-7,25 (м, 3H), 7,23-6,88 (м, 5H), 6,78-6,63 (м, 1H), 6,62-6,47 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,55-4,42 (м, 1H), 4,35-4,06 (м, 2H), 4,03-3,85 (м, 3H), 3,70-3,41 (м, 12H), 3,27-3,10 (м, 6H), 3,05-2,84 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 1H), 2,34-2,00 (м, 10H), 1,95-1,81 (м, 3H), 1,80-1,51 (м, 10H), 1,46-1,25 (м, 3H).

Пример 238. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метилпропановая кислота. К раствору 2-амино-2-метилпропановой кислоты (4,0 г, 39 ммоль) добавляли NaOH (1,55 г, 38,8 ммоль), воду (50 мл) и THF (20 мл) добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (10,16 г, 46,55 ммоль) порциями при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали досуха и экстрагировали с помощью EtOAc. pH водного слоя доводили до 3-4 с помощью 1 М водной HCl, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (3,21 г, выход 40,7%).

Стадия В. Метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноат. В круглодонную колбу добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (2,0 г, 9,8 ммоль), концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 мл) и MeOH (20 мл) и перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха, остаток разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде белого твердого вещества (1,78 г, выход 83,3%).

Стадия С. Метил-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-метилпропаноат. К раствору метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата (0,89 г, 4,10 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли NaNH (353 мг, 14,7 ммоль) по частям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин при этой температуре, затем по каплям добавляли метилйодид (2,089 г, 14,72 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (0,72 г, выход

76%).

Стадия D. трет-Бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-метилкарбамат. К суспензии  $\text{LiAlH}_4$  (0,118 г, 3,11 ммоль) в THF (15 мл) добавляли метил-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-метилпропаноат (0,72 г, 3,1 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение 4 ч. при этой температуре, затем ее гасили льдом/водой при  $0^\circ\text{C}$ , экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , органические слои промывали раствором соли, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтой жидкости (0,33 г, выход 51%).

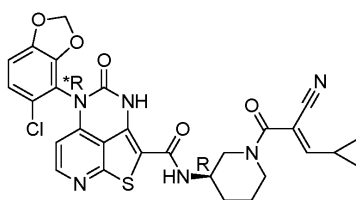
Стадия E. трет-бутил метил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат. Раствор ДМСО (0,19 г, 2,4 ммоль) и DCM (10 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям оксалилдихлорид (0,247 г, 1,95 ммоль), смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли трет-бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-метилкарбамат (0,33 г, 1,6 ммоль) в DCM (5 мл) и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  еще в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением триэтиламина (0,328 г, 3,25 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры и разбавляли DCM, промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде бесцветной жидкости (0,27 г, выход 81%).

Стадия F. (R,E)-трет-Бутил (4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил)карбамат. В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 0,253 г, 0,447 ммоль), трет-бутилметил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (0,27 г, 1,3 ммоль), пиперидин (0,3 мл),  $\text{AcOH}$  (0,1 мл), диоксан (10 мл) и молекулярных сит 4A (1 г) и перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (79 мг, выход 24%).

Стадия G. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R,E)-трет-бутил (4-циано-2-метил-5-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-5-оксопент-3-ен-2-ил) (метил)карбамата (79,0 мг, 0,105 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл) добавляли концентрированную  $\text{HCl}$  (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха, разбавляли DCM, промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (44 мг, выход 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 649,8;  $m/z$  по результатам анализа: 650,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,30 (м, 1H), 7,92-7,61 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,09-6,04 (м, 1H), 4,40-3,90 (м, 3H), 3,25-2,87 (м, 5H), 2,14-2,04 (м, 4H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,80-1,58 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 6H)

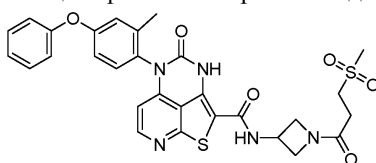
Пример 239. (R,E)-5-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением того же синтеза, что и в примере 232, за исключением того, что для выделения \*R применяли Способ А разрешения хиральных соединений после стадии F. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ , 591,0;  $m/z$  по результатам анализа: 591,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц и смесь ДМСО- $d_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,52-8,34 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,65-6,49 (м, 1H), 6,30-6,20 (м, 1H), 6,20-6,08 (м, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,26-3,10 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 2H).

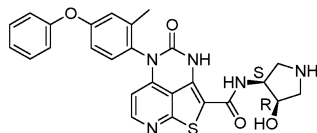
Пример 240. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)азетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 100 мг, 0,21 ммоль), 3-метилсульфонилпропановой кислоты (36 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (161 мг, 0,424 ммоль) и триэтиламина (43 мг, 0,42 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (65 мг, выход 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_6S_2$ , 605,7;  $m/z$  по результатам анализа: 606,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,78 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,77-4,62 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 2H), 4,01-3,85 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,05 (с, 3H).

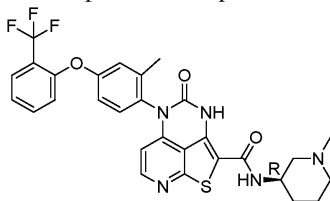
Пример 241. N-((3S,4R)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,24-3,12 (м, 1H), 2,10 (с, 3H).

Пример 242. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

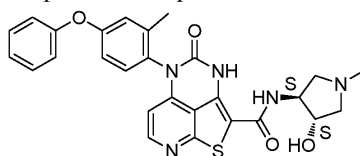


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением 2-(трифторметил) фенола вместо фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$ , 567,58;  $m/z$  по результатам анализа: 568,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (505 мг, 0,890 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (377 мг, 1,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл), воду (30 мл) и водный  $NH_4OH$  (2 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (77 мг, выход 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}F_3N_5O_3S$ , 581,6;  $m/z$  по результатам анализа: 582,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,21-7,18 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,42-1,33 (м, 1H).

Пример 243. N-((3S,4S)-4-Гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

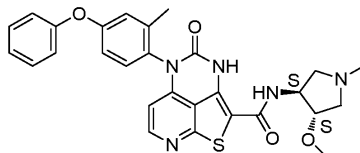


К раствору N-((3S,4S)-4-гидропирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-

3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 236, 100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,597 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (68 мг, выход 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 515,6; m/z по результатам анализа: 516,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 3,15-3,03 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

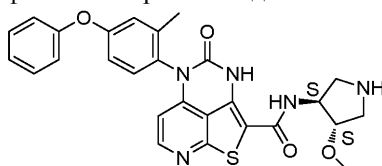
Пример 244. N-((3S,4S)-4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-((3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ила)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 245, 100 мг, 0,19 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (123 мг, 0,582 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (63 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,03-6,93 (м, 1H), 6,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,18-2,97 (м, 2H), 2,78-2,57 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 3H).

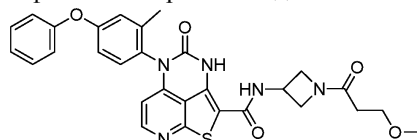
Пример 245. N-((3S,4S)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 515,6; m/z по результатам анализа: 516,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,17 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 2,07 (с, 3H).

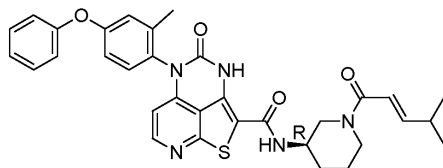
Пример 246. N-(1-(3-Метоксипропаноил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-(1-Акрилолазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 109, 95 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaOCH<sub>3</sub> (49 мг, 0,91 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч, концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (33 мг, выход 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,5, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,06 (д, J=5,5, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,64 (т, J=6,0, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,40 (т, J=6,1, 2H), 2,12 (с, 3H).

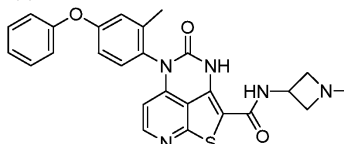
Пример 247. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,2 ммоль) и (E)-4-метилпент-2-еновой кислоты (500 мг, 4,4 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (228 мг, 0,600 ммоль) и диизо-пропилэтиламин (130 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (16 мг, выход 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{33}N_5O_4S$ , 595,7;  $m/z$  по результатам анализа: 596,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,61-9,34 (м, 1H), 8,34 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,96-6,93 (м, 1H), 6,26-6,15 (м, 1H), 6,04-5,94 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 1H), 3,96-3,79 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 2,56-2,35 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,08-1,83 (м, 2H), 1,81-1,59 (м, 5H), 1,161-0,96 (м, 6H).

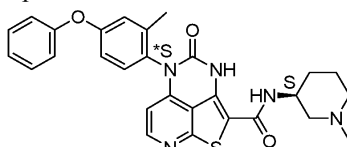
Пример 248. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (33 мг, 1,1 ммоль, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в DCM (5 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (135 мг, 0,637 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH доводили до  $pH > 7$  посредством 2 М NaOH, затем концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (41 мг, выход 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,6;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц и смесь  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,22 (д,  $J=4,9$ , 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 7,10-6,98 (м, 3H), 6,97-6,84 (м, 1H), 5,89 (д,  $J=5,4$ , 1H), 4,57-4,41 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,37-3,25 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

Пример 249. (S)-5-( $*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



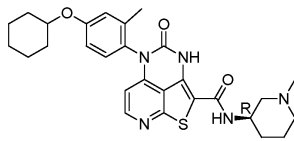
Стадия А. (S)-5-( $*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $*S$ ) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (S)-5-( $*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи с мешальником в атмосфере Ar добавляли (S)-5-( $*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (103,2 мг, 0,168 ммоль), цианоборгидрида натрия (25,5 мг, 0,407 ммоль) и MeOH (4 мл) и охлаждали до  $0^\circ C$  на ледяной бане. Затем посредством шприца через прижимной колпачок для прокладки инжектора добавляли водный формальдегид (0,014 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ). Реакционной смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 30 мин при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь отфильтровывали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (16,2 мг, выход 18,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,29 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,21-6,89 (м, 5H), 6,03 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,24-4,05 (м, 1H), 3,03-2,85 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,28-

2,04 (м, 5H), 1,98-1,39 (м, 4H).

Пример 250. (R)-5-(4-(Циклогексокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

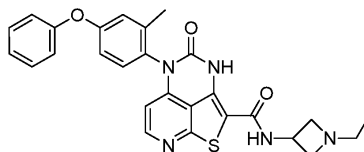


Стадия А. 2-Хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилин]пиперидин-3-карбонитрил. К холодному раствору (0°C) 2-хлор-4-(4-гидрокси-2-метиланилино)пиперидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 14) (1,0 г, 3,9 ммоль), циклогексанола (1,16 г, 11,5 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (1,5 г, 5,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIAD (1,17 г, 5,79 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ , 341,84;  $m/z$  по результатам анализа: 342,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (R)-5-(4-(Циклогексокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии D-G в примере 1 и с применением 2-хлор-4-[4-(циклогексокси)-2-метиланилино]пиперидин-3-карбонитрила вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амин вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 519,7;  $m/z$  по результатам анализа: 520,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 4,37-4,25 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 5H), 2,14 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 4H), 1,89-1,81 (м, 3H), 1,72-1,50 (м, 5H), 1,46-1,37 (м, 2H).

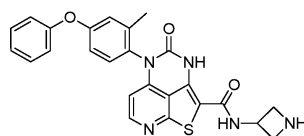
Пример 251. N-(1-Этилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 100 мг, 0,20 ммоль) и ацетальдегида (0,5 мл) в MeOH (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (209 мг, 0,985 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,15-7,03 (м, 3H), 7,00-6,90 (м, 1H), 5,90 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,52-4,38 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,11-3,20 (м, 2H), 2,61-2,50 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 0,95-0,83 (м, 3H).

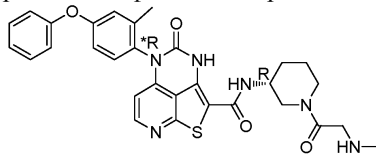
Пример 252. N-(Азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии A-I в примере 1 с применением трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 471,5;  $m/z$  по результатам анализа: 472,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,86 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 3H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 3H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,01 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,88-4,66 (м, 1H), 4,21-4,02 (м, 4H), 2,06 (с, 3H).

Пример 253. (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

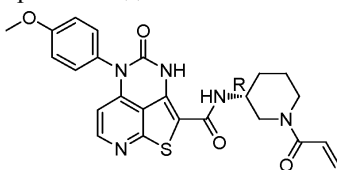


Стадия А. (R)-трет-Бутил метил (2-(3-(5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат. Раствор (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 104 мг, 0,194 ммоль), 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (промежуточное соединение 21) (44 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (96 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламина (0,108 мл, 0,776 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 77%).

Стадия В. (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутилметил(2-(3-(5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (100 мг, 0,15 ммоль) в HCl/MeOH (2 М, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и концентрировали досуха. pH доводили до pH >7 насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 570,7; m/z по результатам анализа: 571,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,09-7,96 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 5,84-5,71 (м, 1H), 4,24-3,90 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 3H), 2,14-2,03 (м, 4H), 1,95-1,76 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 1H).

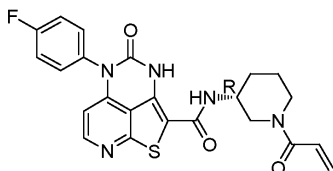
Пример 254. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-1 в примере 1 и с применением 4-метоксианилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 477,5; m/z по результатам анализа: 477,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,15 (д, J=16,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-8,02 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,14 (д, J=9, 0 Гц, 2H), 6,90-6,72 (м, 1H), 6,12 (д, J=16,7 Гц, 1H), 6,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,70 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,50-4,21 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 1H), 3,17-2,94 (м, 1H), 2,82-2,60 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,44 (ушс, 1H).

Пример 255. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

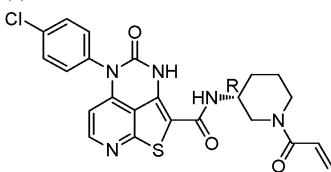


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-1 в примере 1 и с применением 4-фторанилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 465,5; m/z по результатам анализа: 466,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,27 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 2H), 6,90-6,70 (м, 1H), 6,11 (д, J=17,0 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,69 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,53-4,16 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,79 (ушс, 1H), 3,17-2,94 (м, 1H), 2,83-2,65 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,44 (ушс, 1H).



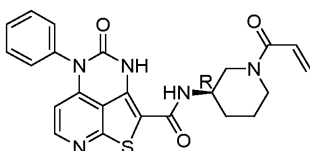
Пример 256. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 4-хлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$ , 482,0; m/z по результатам анализа: 482,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,89-6,71 (м, 1H), 6,11 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,69 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 1H), 4,52-4,12 (м, 1H), 4,09-3,95 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,16-2,97 (м, 1H), 2,85-2,63 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,43 (с, 1H).

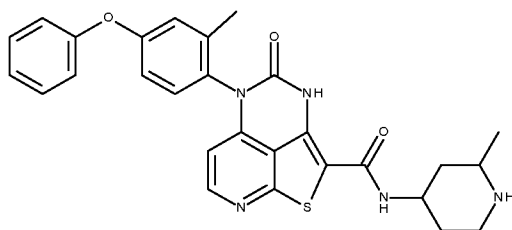
Пример 257. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_3S$ , 447,5; m/z по результатам анализа: 448,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,23 (м, 1H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,49-7,38 (м, 2H), 6,85-6,69 (м, 1H), 6,26-6,13 (м, 1H), 6,11-6,02 (м, 1H), 5,79-5,64 (м, 1H), 4,61-4,23 (м, 1H), 4,21-3,86 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,62-1,47 (м, 1H).

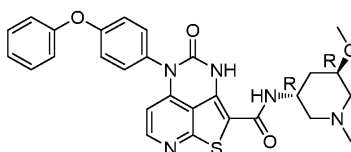
Пример 258. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил 4-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6; m/z по результатам анализа: 514,7  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 3H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,37-3,17 (м, 2H), 3,06-2,85 (м, 1H), 2,09-1,92 (м, 5H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 259. N-((3R,5R)-5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (3R,5R)-трет-Бутил 3-метокси-5-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-G в примере 1 и с применением трет-Бутил (3R,5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) вместо трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС

(ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{35}N_5O_6S$ , 629,73;  $m/z$  по результатам анализа: 630,3  $[M+H]^+$ .

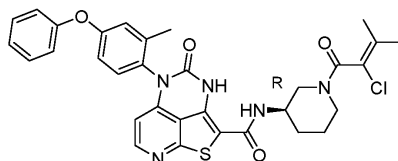
Стадия В. N-((3R,5R)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. (3R,5R)-трет-Бутил-3-метокси-5-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,397 ммоль) обрабатывали концентрированной HCl (2 мл) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре в течение около 2 ч. Реакцию концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (150 мг, выход 97%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ , 629,73;  $m/z$  по результатам анализа: 630,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,24 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,41-4,25 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,87-1,75 (м, 1H).

Стадия С. N-((3R,5R)-5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор N-((3R,5R)-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали формальдегидом (1,0 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (65 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии с нормальными фазами ( $SiO_2$ ), с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (38 мг, выход 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ , 543,6;  $m/z$  по результатам анализа: 544,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,51-4,36 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,95-2,69 (м, 2H), 2,45-2,31 (м, 4H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H).

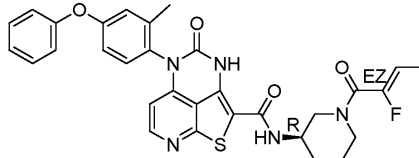
Пример 260. (R)-N-(1-(2-хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), 2-хлор-3-метилбут-2-еновой кислоты (75 мг, 0,56 ммоль), NATU (138 мг, 0,364 ммоль) и диизопропилэтиламина (90 мг, 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (103 мг, выход 59,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$ , 616,1;  $m/z$  по результатам анализа: 616,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,31 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,11-6,06 (м, 1H), 4,52-4,23 (м, 1H), 4,05-3,71 (м, 2H), 3,23-3,09 (м, 1H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 4H), 1,94-1,78 (м, 7H), 1,76-1,54 (м, 2H).

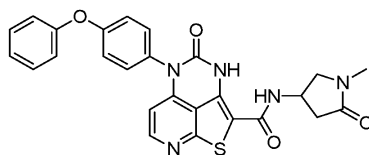
Пример 261. (R,Z)-N-(1-(2-Фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в название соединения получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1, и применяя трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 1) на стадии G, и с применением аналогичных способов, найденных в примере 260, применяя (E)-2-фторбут-2-еновую кислоту вместо 2-хлор-3-метилбутил-2-еновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{28}FN_5O_4S$ , 585,6;  $m/z$  по результатам анализа: 586,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,68-5,45 (м, 1H), 4,30-3,95 (м, 1H), 3,93-3,73 (м, 2H), 3,15-2,70 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 3H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 1H).

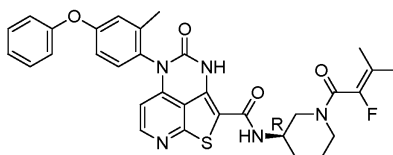
Пример 262. N-(1-Метил-5-оксопирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 4-амино-1-метилпирролидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,7  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ /CD $_3$ OD):  $\delta$  8,28-8,21 (м, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 5,96-5,88 (м, 1H), 4,57-4,50 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,02 (с, 3H).

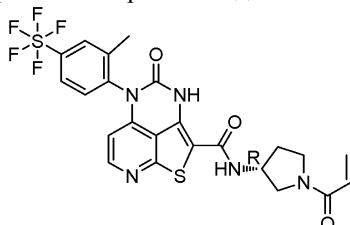
Пример 263. (R)-N-(1-(2-Фтор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,37 ммоль), 2-фтор-3-метилбут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 30, 88 мг, 0,75 ммоль), НАТУ (284 мг, 0,746 ммоль) и триэтиламина (75 мг, 0,75 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (135 мг, выход 60,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{30}FN_5O_4S$ , 599,7;  $m/z$  по результатам анализа: 600,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,50-10,01 (уш, 1H), 8,31 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,15-8,00 (м, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,88 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,45-3,98 (м, 1H), 3,88-3,53 (м, 2H), 3,17-2,93 (м, 1H), 2,85-2,63 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,71-1,55 (м, 7H), 1,47-1,33 (м, 1H).

Пример 264. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

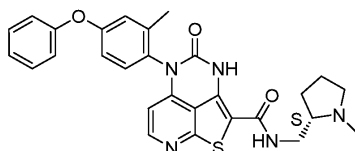


Стадия А. 2-Метил-4-(пентафтор- $\{6\}$ -сульфанил)анилин. К перемешиваемому раствору пентафтор-(3-метил-4-нитрофенил)- $\{6\}$ -сульфан (1,5 г, 5,7 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли порошок Fe (1,27 г, 22,8 ммоль) с последующим медленным добавлением концентрированной HCl (2,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч, затем реакционную смесь выливали в ледяную воду и нейтрализовали карбонатом натрия, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным Na $_2$ SO $_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (1,13 г, выход 85,0%).

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-метил-4-(пентафтор- $\{6\}$ -сульфанил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с использованием трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}F_5N_5O_3S_2$ , 573,6;  $m/z$  по результатам анализа: 574,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  8,37-8,30 (м, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,93-7,86 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 6,69-6,54 (м, 1H), 6,33-6,22 (м, 1H), 6,08-6,01 (м, 1H), 5,80-5,72 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,04-3,53 (м, 4H), 2,40-1,99 (м, 5H).

Пример 265. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

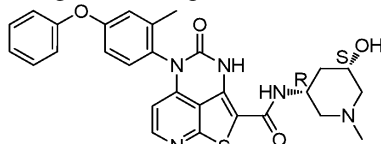


Стадия А. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (2 мл) медленно добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и перемешивали в течение 10 мин. Затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,600 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли NaOH и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (43 мг, выход 28%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 514,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 5,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,81-3,66 (м, 1H), 3,43-3,28 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 1H), 2,73-2,53 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H).

Пример 266. N-((3R,5S)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

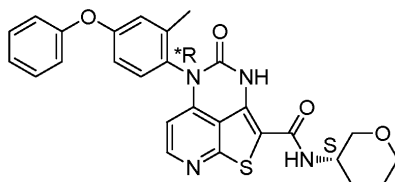


Стадия А. N-((3R,5S)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3S,5R)-3-амино-5-гидрокси-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. N-((3R,5S)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору N-((3R,5S)-5-гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (67 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 70 мг, 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 3H), 7,02-7,95 (м, 1H), 6,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 4,10-4,39 (м, 1H), 3,13-2,97 (м, 2H), 2,87-2,47 (м, 5H), 2,16-2,04 (м, 4H), 1,78-1,64 (м, 1H).

Пример 267. (S)-5-(\*)R-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

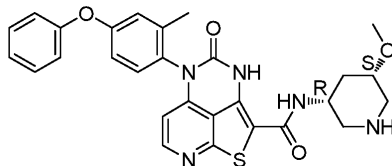


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-G (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением (3S)-тетрагидропиран-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 500,6; m/z по результатам анализа: 501,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD и DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,98-3,95 (м,

1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,86-1,67 (м, 3H).

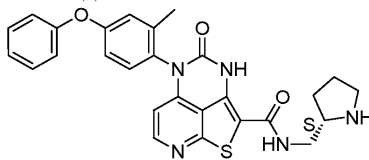
Пример 268. N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ , 529,6; m/z по результатам анализа: 530,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,38-8,31 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,14-6,05 (м, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H).

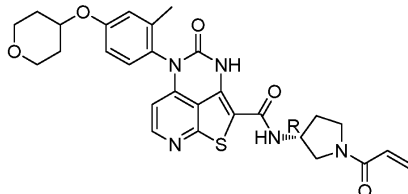
Пример 269. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6; m/z по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,33-8,26 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,54 (уш, 1H), 6,03-5,90 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,51-1,41 (м, 1H).

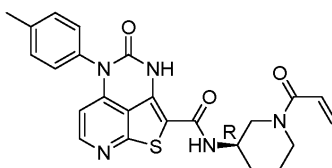
Пример 270. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-(2-метил-4-тетрагидропиран-4-илоксианилино)пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 31) вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксианилино)пиридин-3-карбонитрила на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ , 547,6; m/z по результатам анализа: 548,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31-8,25 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,65-6,49 (м, 1H), 6,31-6,22 (м, 1H), 6,04-5,97 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,67-4,55 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 3H), 3,56-3,45 (м, 1H), 2,37-2,17 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 3H), 1,81-1,68 (м, 2H).

Пример 271. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(п-трлил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

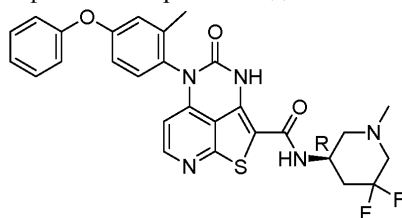


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением л-толуидина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R) -трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-

фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ , 461,5;  $m/z$  по результатам анализа: 461,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,17 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,17-8,03 (м, 1H), 7,41 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,89-6,72 (м, 1H), 6,12 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 6,01 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,50-4,21 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,44 (ушс, 1H).

Пример 272. (R)-N-(5,5-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

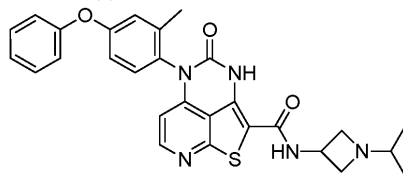


Стадия А. (R)-N-(5,5-Дифторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением (5R)-5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(5,5-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-N-(5,5-дифторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (110 мг, 0,21 ммоль) и формальдегида (1 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (20 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (218 мг, 1,03 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$ , 549,6;  $m/z$  по результатам анализа: 550,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,21 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,38 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,26-4,08 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 5H), 2,06 (с, 3H), 2,04-1,88 (м, 2H).

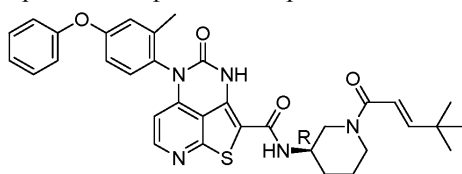
Пример 273. N-(1-Изопропилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору N-(азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 252, 150 мг, 0,30 ммоль) и ацетона (1 мл) в MeOH (10 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (188 мг, 0,885 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (103 мг, выход 68,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,65-8,53 (м, 1H), 8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,48-4,29 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 0,89 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

Пример 274. (R,E)-N-(1-(4,4-Диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



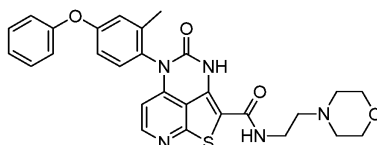
Стадия А. (E)-4,4-Диметилпент-2-еновая кислота. К раствору малоновой кислоты (2000 мг, 19 ммоль) и 2,2-диметилпропанола (827 мг, 9,60 ммоль) в 20 мл пиридина добавляли пиперидин (0,5 мг) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение ночи. Органический растворитель промывали 1 М водным раствором HCl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в названии соединения в виде коричневого масла (1200 мг), которое применяли на

следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(4,4-Диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,2 ммоль) и (E)-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты (500 мг, 3,9 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (228 мг, 0,600 ммоль) и диизопропилэтиламин (130 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Ее очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 609,7; m/z по результатам анализа: 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,54-9,38 (м, 1H), 8,42-8,28 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,19-6,11 (м, 1H), 6,08-5,93 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,81-3,43 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 1,81-1,63 (м, 5H), 1,13-1,01 (м, 9H).

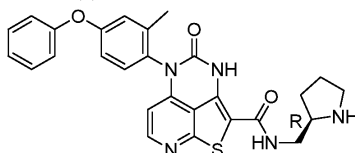
Пример 275. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолиноэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 2-морфолиноэтанамина (200 мг, 1,5 ммоль) и триэтиламина (500 мг, 5,0 ммоль) в DCM/THF (1/1) добавляли по каплям раствор 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорида (промежуточное соединение 32, 260 мг, 0,60 ммоль) в DCM/THF (1/1). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,44 (уш, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,45-6,23 (м, 1H), 6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,84-3,69 (м, 4H), 3,59-3,49 (м, 2H), 2,73-2,37 (м, 6H), 2,12 (с, 3H).

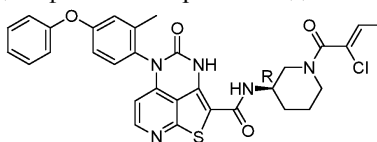
Пример 276. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением (R)-трет-бутил-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31-8,24 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,78 (уш, 1H), 5,96-5,92 (м, 1H), 3,62-3,45 (м, 2H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,14-2,07 (м, 3H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,53-1,40 (м, 1H).

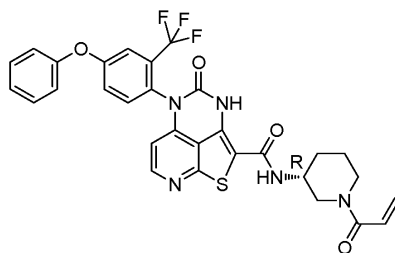
Пример 277. (R,Z)-N-(1-(2-Хлорбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (Z)-2-хлорбут-2-еновой кислоты (67 мг, 0,56 ммоль), HATU (138 мг, 0,364 ммоль) и диизопропилэтиламина (90 мг, 0,7 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого вещества (118 мг, выход 70,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 602,1; m/z по результатам анализа: 602,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,22-6,13 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,58-3,94 (м, 3H), 3,23-2,92 (м, 2H), 2,17-2,02 (м, 4H), 1,94-1,81 (м, 4H), 1,79-1,56 (м, 2H).

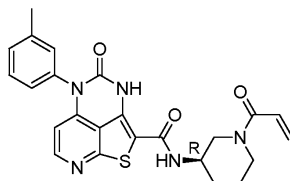
Пример 278. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-I в примере 1 и с применением 4-фтор-1-нитро-2-(трифторметил)бензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{24}F_3N_5O_4S$ , 607,6;  $m/z$  по результатам анализа: 608,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,38 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,20-8,02 (м, 1H), 7,74 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,59-7,38 (м, 4H), 7,35-7,14 (м, 3H), 6,90-6,65 (м, 1H), 6,20-6,00 (м, 2H), 5,66 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 4,52-4,12 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 1H), 3,16-2,88 (м, 1H), 2,83-2,55 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 1H), 1,85-1,51 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 1H).

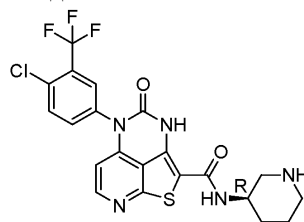
Пример 279. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(*m*-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением *m*-толуидина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ , 461,5;  $m/z$  по результатам анализа: 461,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,18 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,16-8,05 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,37 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 6,90-6,73 (м, 1H), 6,12 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 6,01 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 4,51-4,21 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,14-2,96 (м, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,44 (ушс, 1H).

Пример 280. (R)-5-(4-Хлор-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

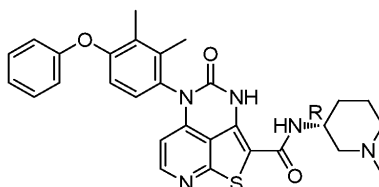


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-хлор-3-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ , 495,9;  $m/z$  по результатам анализа: 495,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,71 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,72 (д,  $J=8,5$ , 1,9 Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,72-1,51 (м, 2H).

Пример 281. (R)-5-(2,3-Диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



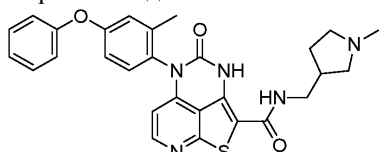


Стадия А. (R)-5-(2,3-Диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 1-фтор-2,3-диметил-4-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2,3-Диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2,3-диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (167 мг, 0,326 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (3 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (276 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,32-8,22 (м, 1H), 8,14-8,00 (уш, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,97-5,84 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,38-1,29 (м, 1H).

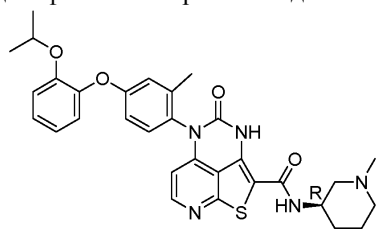
Пример 282. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-G в примере 1 с применением (1-метилпирролидин-3-ил)метанамина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 514,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 6,98 (дд, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 6,09 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,56-3,33 (м, 5H), 3,27-3,14 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,88-2,74 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,00-1,86 (м, 1H).

Пример 283. (R)-5-(4-(2-Изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



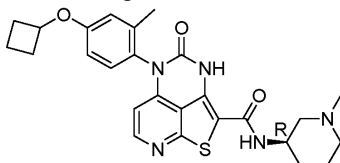
Стадия А. (R)-5-(4-(2-Изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-изопропоксифенола вместо фенола на стадии А, и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (187 мг, 0,315 ммоль) и формальдегида (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (200 мг, 0,95 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха

и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (122 мг, выход 67,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{33}N_5O_4S$ , 571,7;  $m/z$  по результатам анализа: 572,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,22-7,07 (м, 3H), 7,03-6,88 (м, 2H), 6,86-6,75 (м, 1H), 5,86 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,62-4,51 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,02 (с, 5H), 1,83-1,66 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,48-1,33 (м, 1H), 1,15 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H).

Пример 284. (R)-5-(4-Циклобутокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

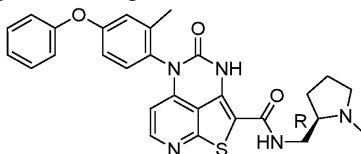


К раствору (R)-5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 605) (150 мг, 0,31 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.%  $H_2O$ ) в DCM (2 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (200 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакцию гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , отфильтровывали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (65 мг, выход 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ , 491,6;  $m/z$  по результатам анализа: 492,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,27 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,86-6,78 (м, 1H), 6,02-5,94 (м, 1H), 4,80-4,66 (м, 1H), 4,33-4,19 (м, 1H), 3,49-3,36 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,84-2,69 (м, 5H), 2,56-2,40 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 5H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,92-1,58 (м, 4H).

Пример 285. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

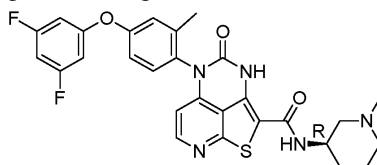


Стадия А (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (2R)-2-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В: (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (2 мл) медленно добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (127 мг, 0,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли NaOH (2 мл) и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,05-8,96 (м, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 2H), 3,51-3,39 (м, 1H), 2,87-2,74 (м, 4H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 1H).

Пример 286. (R)-5-(4-(3,5-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



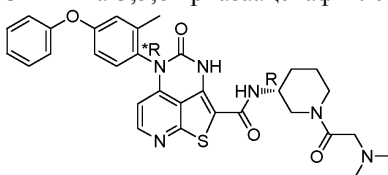
Стадия А. (R)-5-(4-(3,5-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с приме-

нением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 3,5-дифторфенола и 4-фтор-2-метил-1-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(3,5-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(3,5-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (120 мг, 0,22 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 мг, 0,66 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 549,6; m/z по результатам анализа: 550,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,74-6,61 (м, 3H), 6,05 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H).

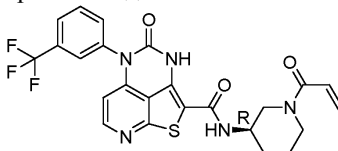
Пример 287. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)R-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-G (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-2-(диметиламино)этанона (промежуточное соединение 43) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 584,7; m/z по результатам анализа: 585,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,21 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 1H), 6,05-5,98 (м, 1H), 4,37-3,79 (м, 3H), 3,63-3,40 (м, 2H), 3,26-2,96 (м, 2H), 2,50-2,37 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 1H).

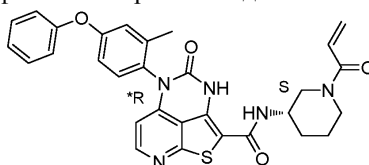
Пример 288. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 3-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксифенила на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 515,5; m/z по результатам анализа: 516,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,25 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 6,90-6,72 (м, 1H), 6,12 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,69 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,53-4,15 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,80 (ушс, 1H), 3,18-2,94 (м, 1H), 2,85-2,61 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,81-1,79 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,44 (ушс, 1H).

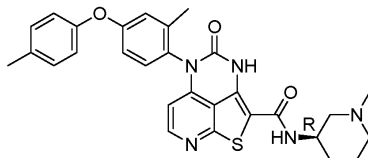
Пример 289. (S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением трет-бутил(3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 553,6; m/z по результатам анализа: 554,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,27 (дд, J=7,7, 5,3 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,29 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,23-6,93 (м, 5H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,25-6,12 (м, 1H), 6,08-5,95 (м, 1H), 5,82-5,66 (м, 1H), 4,69-4,46 (м, 1H), 4,39-4,09 (м, 1H), 4,06-3,83 (м, 1H), 3,27-3,11 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,22-2,01 (м, 4H), 1,97-1,42 (м, 3H).

Пример 290. (R)-5-(2-Метил-4-(п-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

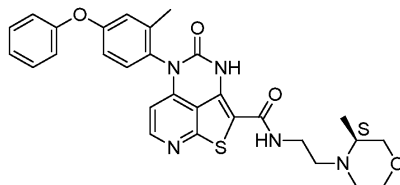


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(п-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением п-крезола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-метил-4-(п-толилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-фенил)-4-(п-толилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (92 мг, 0,18 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (76 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (54 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09-7,97 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,36-1,27 (м, 1H).

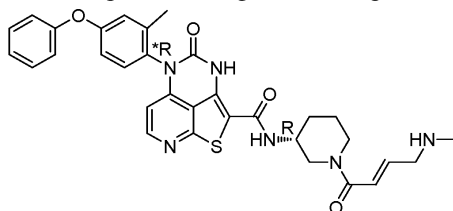
Пример 291. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-(3-метилморфолино)этил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 2-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]этанамин (260 мг, 1,8 ммоль) в DCM/THF (1/1) и триэтиламина (312 мг, 2,4 ммоль) добавляли 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 32, 261 мг, 0,600 ммоль) в DCM/THF (1/1) по каплям и перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (15 г, выход 4,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,39-6,31 (м, 1H), 5,99 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,59-2,48 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,05-0,96 (м, 3H).

Пример 292. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



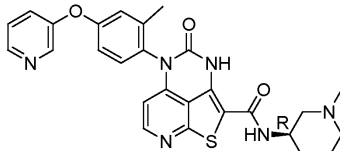
Стадия А. (R,E)-трет-Бутил метил(4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор

(R)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 80 мг, 0,16 ммоль), (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-енова кислота (промежуточное соединение 10, 52 мг, 0,24 ммоль), НАТУ (79 мг, 0,21 ммоль) и диизопропилэтиламин (52 мг, 0,40 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, затем колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (59 мг, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S, 696,82; m/z по результатам анализа: 697,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R,E)-5-(*\*R*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R,E)- трет-бутилметил(4-(3-(5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат (59 мг, 0,085 ммоль), концентрированную HCl (3 мл) и MeOH (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (27 мг, выход 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,47 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,74-6,60 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,54-3,91 (м, 3H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 4H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H).

Пример 293. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

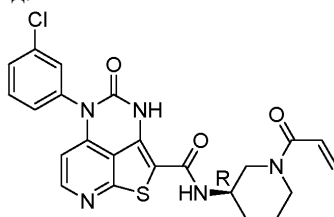


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-метил-4-(3-пиридилокси)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 500,57; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 мг, 0,6 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (59 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 514,6; m/z по результатам анализа: 515,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,43-8,38 (м, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,13-5,97 (м, 1H), 4,21-4,10 (м, 1H), 3,03-2,88 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,75-1,63 (м, 1H), 1,57-1,44 (м, 1H).

Пример 294. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

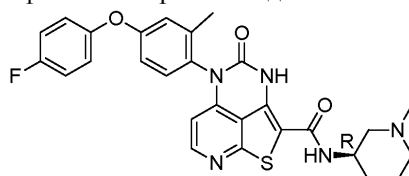


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-І в примере 1 и с применением 3-хлоранилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 481,1; m/z по результатам анализа: 482,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,26 (д, J=14,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H),

7,68 (s, 1H), 7,66-7,65 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,90-6,71 (m, 1H), 6,12 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,70 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 1H).

Пример 295. (R)-5-(4-(4-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

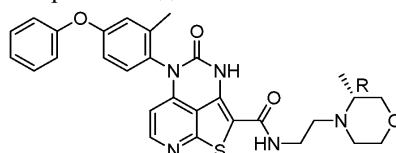


Стадия А. (R)-5-(4-(4-Фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 4-фторфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г.

Стадия В. (R)-5-(4-(4-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(4-фторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (84 мг, 0,16 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (69 мг, 0,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (52 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 531,6; m/z по результатам анализа: 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,04 (уш, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).

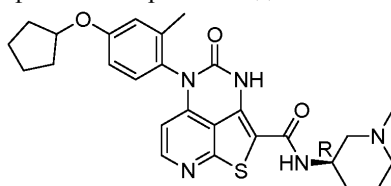
Пример 296. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-(3-метилморфолино)этил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]этанамин (260 мг, 1,8 ммоль) в DMF (5 мл) и триэтиламина (312 мг, 2,40 ммоль) добавляли 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 32, 261 мг, 0,600 ммоль) в DCM/THF (1/1) по каплям. Реакцию перемешивали в течение 2 ч при к.т., концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход 9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,38-6,31 (m, 1H), 5,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,04-0,97 (m, 3H).

Пример 297. (R)-5-(4-(Циклопентилокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

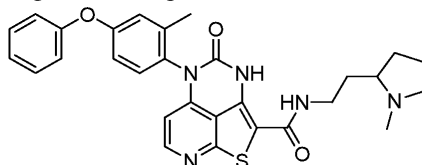


К раствору (R)-5-(4-(циклопентилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 919, 80 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (200 мг) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (48

мг, выход 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{31}N_5O_3S$ , 505,6;  $m/z$  по результатам анализа: 506,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,27 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,90-6,86 (м, 1H), 6,08-6,00 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,39-4,18 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,48-3,33 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,82-1,69 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 2H).

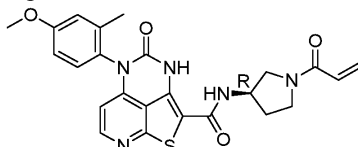
Пример 298. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 2-(1-метилпирролидин-2-ил)этанамина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,54-8,35 (м, 1H), 8,35-8,17 (м, 1H), 7,56-6,88 (м, 9H), 6,01-5,79 (м, 1H), 3,13-2,96 (м, 1H), 2,35-1,50 (м, 16H).

Пример 299. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

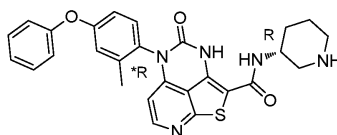


Стадия А (R)-5-(4-Метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии В-Н в примере 1 и с применением 4-метокси-2-метил-1-нитробензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксифензола на стадии В и трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору триэтиламина (0,105 мл, 0,756 ммоль) в THF (5 мл) добавляли (R)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (160 мг, 0,38 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли акриловую кислоту (30 мг, 0,42 ммоль), EDCI (87 мг, 0,45 ммоль) и HOBT (61 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (27 мг, выход 14%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_4S$ , 477,5;  $m/z$  по результатам анализа: 478,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,24 (д,  $J=5,5$ , 1H), 7,21-7,11 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,60-6,43 (м, 1H), 6,20-6,11 (м, 1H), 5,90 (д,  $J=5,5$ , 1H), 5,69-5,62 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 6,2, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,26-2,08 (м, 1H), 2,08-1,91 (м, 4H).

Пример 300. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

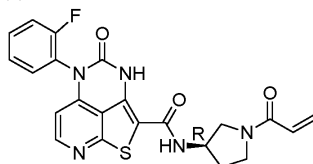


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-H в примере 1 и с применением 5-( $^*R$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 63) и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,21 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,24-4,07 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,13-

3,03 (м, 1H), 2,91-2,73 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,80-1,64 (м, 2H).

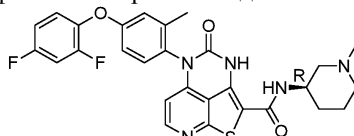
Пример 301. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-фторанилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}FN_5O_3S$ , 451,5;  $m/z$  по результатам анализа: 452,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,38 (с, 1H), 8,50-8,34 (м, 1H), 8,32 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,70-7,56 (м, 2H), 7,55-7,35 (м, 2H), 6,69-6,42 (м, 1H), 6,20-6,08 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,72-5,57 (м, 1H), 4,59-4,33 (м, 1H), 3,88-3,59 (м, 2H), 3,57-3,39 (м, 2H), 2,23-1,91 (м, 2H).

Пример 302. (R)-5-(4-(2,4-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

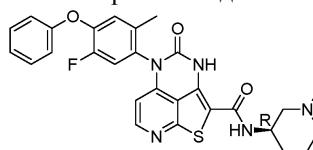


Стадия А. (R)-5-(4-(2,4-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2,4-дифторфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2,4-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2,4-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (210 мг, 0,39 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (10 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (249 мг, 1,18 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (190 мг, выход 87%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}F_2N_5O_3S$ , 549,6;  $m/z$  по результатам анализа: 549,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,25 (м, 1H), 7,37-7,21 (м, 2H), 7,21-7,10 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,10-5,96 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,66-2,48 (м, 5H), 2,11 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 303. (R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-Н в примере 1 и с применением 1-бром-2-фтор-5-метил-4-нитробензола (промежуточное соединение 45) вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ , 517,58;  $m/z$  по результатам анализа: 518,0  $[M+H]^+$ .

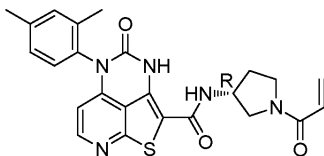
Стадия В. (R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(5-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (115 мг, 0,222 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мг, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (94 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого



твердого вещества (68 мг, выход 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,34-8,22 (м, 1H), 8,15 (уш, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,06-5,93 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,36-1,26 (м, 1H).

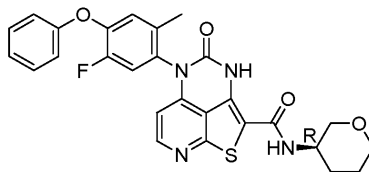
Пример 304. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-G в примере 1 и с применением 2,4-диметиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-Аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ , 461,5;  $m/z$  по результатам анализа: 462,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,29-10,12 (м, 1H), 8,48-8,34 (м, 1H), 8,31-8,19 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 6,66-6,49 (м, 1H), 6,19-6,07 (м, 1H), 5,87-5,77 (м, 1H), 5,71-5,60 (м, 1H), 4,57-4,35 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 1H).

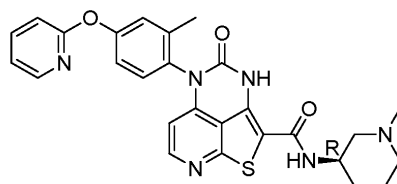
Пример 305. (R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-G в примере 1 и с применением 1-бром-2-фтор-5-метил-4-нитробензола (промежуточное соединение 45) вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (3R)-тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$ , 518,6;  $m/z$  по результатам анализа: 519,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,25 (уш, 1H), 8,36-8,29 (м, 1H), 8,01 (уш, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,13-6,03 (м, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 1H), 1,71-1,55 (м, 3H).

Пример 306. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

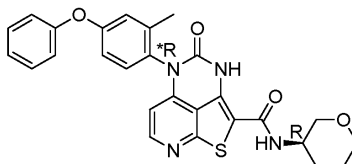


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением пиридин-2-ола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,30 ммоль), в MeOH (5 мл) медленно добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (127 мг, 0,600 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли NaOH (2 мл) и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (81 мг, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{26}N_6O_3S$ , 514,6;  $m/z$  по результатам анализа: 515,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,35 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,29-8,18 (м, 1H), 7,80-7,67 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,36-6,15 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,31-4,17 (м, 1H), 2,65-2,37 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22-2,10 (м, 4H), 1,81-1,58 (м, 4H).

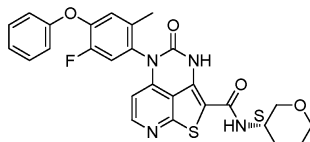
Пример 307. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) в примере 1 и с применением (3R)-тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 500,6;  $m/z$  по результатам анализа: 501,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,42 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,86-1,66 (м, 3H).

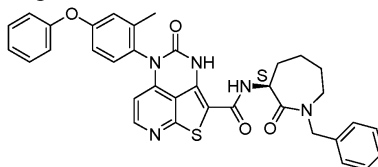
Пример 308. (S)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-Г в примере 1 и с применением 1-бром-2-фтор-5-метил-4-нитробензола (промежуточное соединение 45) вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (3S)-тетрагидропиран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ , 518,6;  $m/z$  по результатам анализа: 519,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,25 (уш, 1H), 8,34 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,97 (уш, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,09 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,70-1,54 (м, 3H).

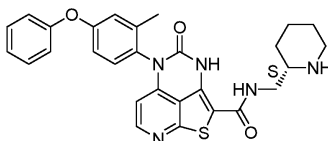
Пример 309. (S)-N-(1-Бензил-2-оксоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением (3S)-3-амино-1-бензил-азепан-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 617,7;  $m/z$  по результатам анализа: 618,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,31 (с, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H), 7,37-7,26 (м, 6H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,09-5,99 (м, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 3,77-3,54 (м, 1H), 3,03-2,83 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,99-1,87 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,36-1,18 (м, 1H).

Пример 310. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

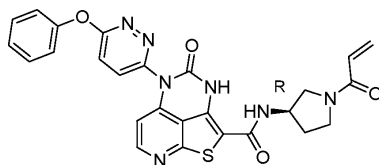


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением (S)-2-аминометил-1-N-Вос-пиперидина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 513,62;  $m/z$  по результатам анализа: 514,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45-8,22 (м, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,25-6,91 (м, 6H), 6,40-6,15 (м, 1H),

6,09-5,82 (м, 1H), 3,60-2,53 (м, 7H), 2,23-2,07 (м, 3H), 1,92-1,15 (м, 6H).

Пример 311. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

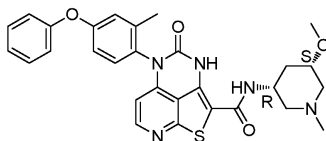


Стадия А. 6-Феноксипиридазин-3-амин. Раствор 6-хлорпиридазин-3-амина (1,295 г, 10,00 ммоль), фенола (3,764 г, 40,00 ммоль) и NaOH (1,6 г, 40 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали при 190°C в герметичной пробирке в течение 16 ч. Смесь диспергировали между EtOAc и водой. Органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (0,5 г, выход 27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O, 187,20; m/z по результатам анализа: 188,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Г в примере 1 и с применением 6-феноксипиридазин-3-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24-8,18 (м, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 3H), 6,67-6,54 (м, 1H), 6,30-6,23 (м, 2H), 5,77-5,72 (м, 1H), 4,65-4,57 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H).

Пример 312. N-((3R,5S)-5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



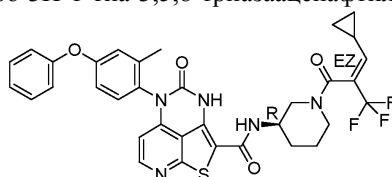
Стадия А. N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,61; m/z по результатам анализа: 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38-8,31 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,14-6,05 (м, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H).

Стадия В. N-((3R,5S)-5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору N-((3R,5S)-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (50 мг, 0,09 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (40 мг, 0,19 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,01-2,62 (м, 4H), 2,53 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H).

Пример 313. (R,EZ)-N-(1-(3-Циклопропил-2-(трифторметил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



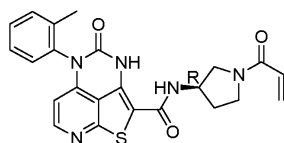
Стадия А. (EZ)-3-Циклопропил-2-(трифторметил)проп-2-еновая кислота. В круглодонную колбу

добавляли 3,3,3-трифторпропановую кислоту (500 мг, 3,9 ммоль), циклопропанкарбальдегид (274 мг, 3,91 ммоль), пиперидин (33 мг, 0,39 ммоль) и пиридин (8 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч под N<sub>2</sub>. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества (53 мг, выход 7,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 180,12; m/z по результатам анализа: 180,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R,EZ)-N-(1-(3-Циклопропил-2-(трифторметил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (EZ)-3-циклопропил-2-(трифторметил)проп-2-еновой кислоты (53 мг, 0,29 ммоль), НАТУ (148 мг, 0,390 ммоль) и диизопропилэтиламина (77 мг, 0,60 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 8,2%), смесь двух изомеров (16,81% и 83,19%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 661,7; m/z по результатам анализа: 662,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40-8,30 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 3H), 7,03-6,94 (м, 1H), 6,15-6,03 (м, 1H), 5,94-5,07 (м, 1H), 4,56-4,21 (м, 1H), 4,10-3,77 (м, 2H), 3,24-2,89 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,82-1,51 (м, 2H), 1,14-0,99 (м, 2H), 0,95-0,63 (м, 2H).

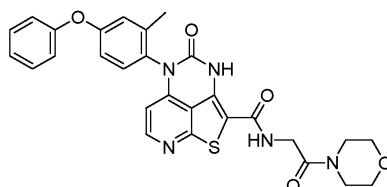
Пример 314. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 447,5; m/z по результатам анализа: 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, J=5,5, 1H), 7,46-7,26 (м, 4H), 6,63-6,47 (м, 1H), 6,22-6,11 (м, 1H), 5,86 (д, J=5,5, 1H), 5,69-5,57 (м, 1H), 4,61-4,44 (м, 1H), 3,91-3,40 (м, 4H), 2,25-2,10 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H).

Пример 315. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



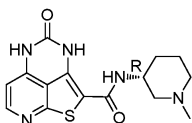
Стадия А. Метил 2-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)ацетат. Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в способе 1 стадиях А-G в примере 1 и с применением метил 2-аминоацетата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. 2-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)уксусная кислота. Раствор метил-2-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)ацетата (1017 мг, 2,082 ммоль) и NaOH (250 мг, 6,25 ммоль) в MeOH/воде (5 мл/5 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до половины объема и доводили pH до pH=6 с помощью AcOH. Осадок собирали фильтрацией и высушивали в вакууме с получением указанного в названии соединения (949 мг), которое затем применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 2-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)уксусной кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) и морфолина (42 мг, 0,48 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли НАТУ (240 мг, 0,63 ммоль) и триэтиламин (96 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (139 мг, выход 89%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,35 (уш, 1H), 8,30 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,96 (дд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,62-3,53 (м, 4H), 3,51-3,42 (м, 4H), 2,05 (с, 3H).

Пример 316. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



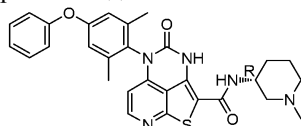
Стадия А: трет-бутил (R)-3-(5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадия G (2) в примере 1 с применением 5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 84) и трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата.

Стадия В. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил (R)-3-(5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (13 г, 24,2 ммоль) в TFA (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 160°C в течение 8 ч в герметичной пробирке, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки (7,6 г).

Стадия С. (R)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид формат. Смесь (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (7,6 г, 23,9 ммоль) и формальдегида (10 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в метаноле (50 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,4 г, 119,7 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя с MeOH/водой (содержащей 0,1% HCOOH), чтобы получить целевое соединение в виде желтого твердого вещества (5,8 г, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 377, 4; m/z по результатам анализа: 322,0 [M-HCOOH+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,46 (с, 1H), 8,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,30-4,03 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 4H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,25-2,02 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 1H), 1,72-1,50 (м, 1H).

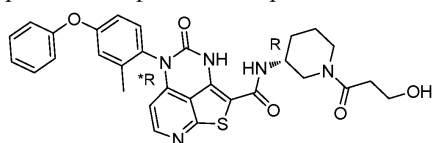
Пример 317. (R)-5-(2,6-Диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-Г в примере 1 и с применением 5-фтор-1,3-диметил-2-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,87-6,82 (м, 2H), 5,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 3,41-3,28 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,83-2,67 (м, 4H), 2,01 (с, 6H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H).

Пример 318. (R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



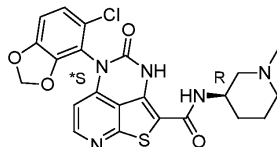
Раствор (R)-5-(R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 60 мг, 0,11 ммоль), 3-гидроксипропановой кислоты (20 мг, 0,22 ммоль), NATU (55 мг, 0,15 ммоль) и дизопропилэтиламина (35 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (29 мг, выход 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

$C_{30}H_{29}N_5O_5S$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,51-3,90 (м, 3H), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,64-1,49 (м, 1H).

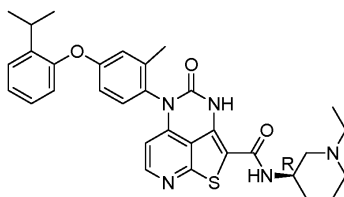
Пример 319. (R)-5-( $^*S$ )-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-Н в примере 1, и применяли 5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G, и применяя аналогичные условия, которые описаны в примере 52, стадия В, и применяя (R)-5-( $^*S$ )-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид вместо (R)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}ClN_5O_4S$ , 485,94;  $m/z$  по результатам анализа: 486,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,27 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=2,2$  Гц, 2H), 4,34-4,21 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 1H).

Пример 320. (R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

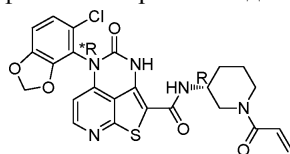


Стадия А. (R)-5-(4-(2-Изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-изопропилфенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{31}N_5O_3S$ , 541,66;  $m/z$  по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-изопропоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,19 ммоль) и ацетальдегида (0,3 мл) в MeOH (6 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (118 мг, 0,555 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (72 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{35}N_5O_3S$ , 569,7;  $m/z$  по результатам анализа: 570,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OH$ ):  $\delta$  8,49 (с, 1H), 8,36-8,25 (м, 1H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,03-6,92 (м, 2H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,10-5,97 (м, 1H), 4,35-4,22 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,85-2,64 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,34-1,27 (м, 3H), 1,23 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Пример 321. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

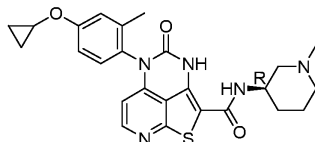


Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий способу 1 стадии А-І в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера

\*R) и с применением 5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-амина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}ClN_5O_5S$ , 526,0; m/z по результатам анализа: 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,23-6,13 (м, 1H), 6,10-6,06 (м, 2H), 5,77-5,66 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 0,5H), 4,31-4,24 (м, 0,5H), 4,20-4,12 (м, 0,5H), 4,03-3,90 (м, 1,5H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H).

Пример 322. (R)-5-(4-Циклопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

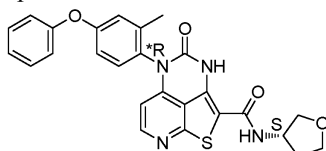


Стадия А. (R)-5-(4-(Циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 3-метил-4-нитрофенола и бромциклопропана вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-Циклопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(4-(циклопропокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (120 мг, 0,26 ммоль), формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (83 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (45 мг, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ , 477,6; m/z по результатам анализа: 478,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,41 (с, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,76-1,63 (м, 1H), 0,85-0,78 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 2H).

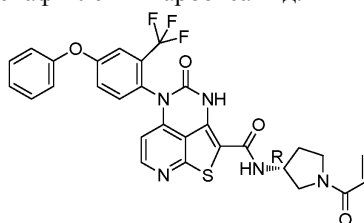
Пример 323. (S)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных способу 1, стадии А-Г в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>R) и с применением (3S)-тетрагидрофуран-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ , 486,5; m/z по результатам анализа: 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,62-4,48 (м, 1H), 4,02-3,89 (м, 2H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 324. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

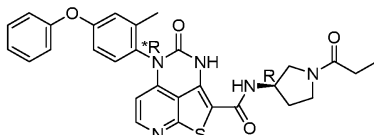


Указанное в названии соединение получали с применением условий, описанных в способе 1 стадии А-І в примере 1 и с применением 4-фтор-1-нитро-2-(трифторметил)бензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии

G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{22}F_3N_5O_4S$ , 593,6;  $m/z$  по результатам анализа: 594,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,39 (с, 1H), 8,54-8,18 (м, 2H), 7,74 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,60-7,37 (м, 4H), 7,34-7,14 (м, 3H), 6,70-6,45 (м, 1H), 6,23-5,97 (м, 2H), 5,74-5,55 (м, 1H), 4,63-4,35 (м, 1H), 3,95-3,38 (м, 4H), 2,27-1,87 (м, 2H).

Пример 325. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

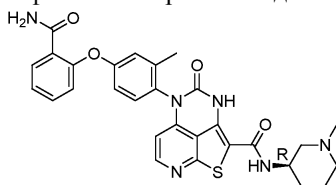


Стадия А. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных способу 1 стадии А-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-( $^*R$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (60 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (30 мг, 0,3 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям пропаноилпропанат (39 мг, 0,3 ммоль) в DCM и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, затем посредством препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (14 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_4S$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,72-8,48 (уш, 1H), 8,30-8,17 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 5,92-5,77 (м, 1H), 4,56-4,35 (м, 1H), 3,81-3,31 (м, 4H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,02-0,96 (м, 3H).

Пример 326. (R)-5-(4-(2-Карбамоилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



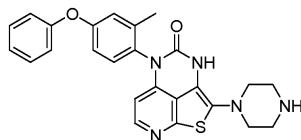
Стадия А. (R)-5-(4-(2-Карбамоилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-гидроксибензамида вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-(2-Карбамоилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-(2-карбамоилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (315 мг, 0,116 ммоль) в DCM добавляли формальдегид (1,0 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (49 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл), воду (30 мл) и водный раствор  $NH_4OH$  (2 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (17 мг, выход 26%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,82 (уш, 1H), 8,25 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,18-8,03 (м, 1H), 7,95 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,30 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,92 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,37-1,29 (м, 1H).

Пример 327. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.





К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27, 1,50 г, 3,59 ммоль) в 1-метил-2-пирролидине (15 мл) добавляли ацетат серебра (120 мг, 0,72 ммоль) и карбонат калия (149 мг, 1,08 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь отфильтровали и собирали органический слой и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (1,2 г, выход 89%).

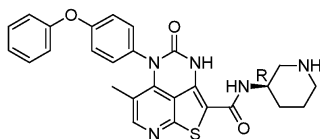
Стадия С. 2-Хлор-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-она (1000 мг, 2,68 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) добавляли NCS (358 мг, 2,68 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 15°C. Реакцию выливали в водный NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и экстрагировали с использованием DCM (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (1,0 г, выход 92%).

Стадия D. трет-Бутил 4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-хлор-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-она (200 мг, 0,49 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли 1-Вос-пиперазин (913 мг, 4,90 ммоль), Cu (6,4 мг, 0,10 ммоль), иодид меди (I) (19 мг, 0,10 ммоль) и фосфат калия (312 мг, 1,47 ммоль) и облучали с применением микроволнового излучения при 120°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали в лимонную кислоту (25 мл, 4 М в воде) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали досуха и очищали остаток с помощью препаративной ВЭЖХ RP-C18 с получением указанного в названии соединения (40 мг).

Стадия E. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он. Раствор трет-бутил-4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,054 ммоль) в MeOH (1 мл) и концентрированной HCl (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в водный NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл), органические фазы промывали насыщенным раствором соли (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной RP-C18 ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (12 мг, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 457,5; m/z по результатам анализа: 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,67 (с, 1H), 8,77 (уш, 2H), 8,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 6,98 (дд, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,36-3,18 (м, 4H), 3,16-2,98 (м, 4H), 2,06 (с, 3H).

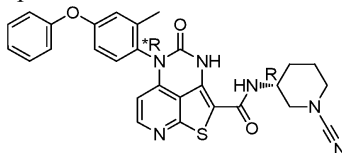
Пример 328. (R)-6-Метил-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий способа 1, стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-хлор-4-иод-5-метилпиперидин-3-карбонитрила и 4-феноксианилина вместо 2-хлор-4-иодипиперидин-3-карбонитрила и 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20 (с, 1H), 7,38-7,47 (м, 4H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,08-7,13 (м, 4H), 4,21-4,31 (м, 1H), 3,53 (дд, J=4,04, 12,13 Гц, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 2,88-3,01 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 2H), 1,67-1,91 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

Пример 329. (R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

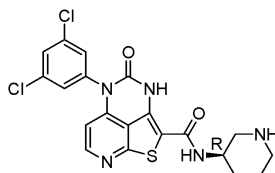


Раствор (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-

3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 52,5 мг, 0,105 ммоль), BrCN (13,4 мг, 0,126 ммоль) и триэтиламина (21 мг, 0,21 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6;  $m/z$  по результатам анализа: 525,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29-8,22 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 5,98-5,90 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,90-1,84 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H).

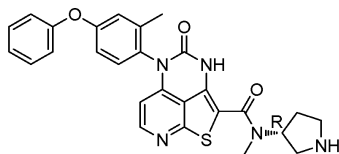
Пример 330. (R)-5-(3,5-Дихлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3,5-дихлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_2S$ , 462,4;  $m/z$  по результатам анализа: 461,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,73 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,73 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 5,95 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,87-2,73 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,71-1,52 (м, 2H).

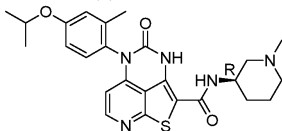
Пример 331. (R)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением (R)-трет-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,75-4,53 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,32-1,86 (м, 6H).

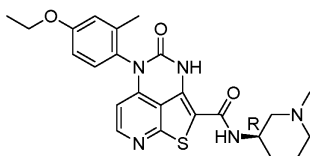
Пример 332. (R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70, 100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали формальдегидом (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (91 мг, 0,43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (27 мг, выход 26%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{29}N_5O_3S$ , 479,6;  $m/z$  по результатам анализа: 480,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,24 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,25-7,13 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 1H), 5,89-5,78 (м, 1H), 4,73-4,59 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,92-1,64 (м, 5H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 6H).

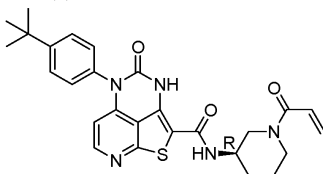
Пример 333. (R)-5-(4-Этокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1 и с применением 3-метил-4-нитрофенола и броматана вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ , 465,6;  $m/z$  по результатам анализа: 466,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,44 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,51-3,37 (м, 1H), 3,27-3,14 (м, 1H), 2,85-2,65 (м, 5H), 2,10 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 1H), 1,45-1,37 (м, 3H).

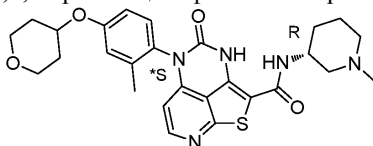
Пример 334. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-І в примере 1 и с применением 4-(трет-бутил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ , 503,6;  $m/z$  по результатам анализа: 504,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,21 (д,  $J=15,1$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,18-8,05 (м, 1H), 7,63 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,38 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,90-6,73 (м, 1H), 6,12 (д,  $J=17,0$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 4,53-4,19 (м, 1H), 4,11-3,95 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,18-2,93 (м, 1H), 2,82-2,63 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,85-1,58 (м, 2H), 1,44 (с, 1H), 1,36 (с, 9H).

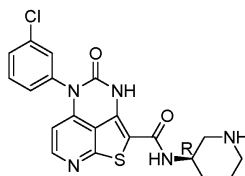
Пример 335. (R)-5-( $^*S$ )-(2-Метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в примере 343, стадии А-В, и путем получения атропоизомера  $^*S$  вместо атропоизомера  $^*R$  на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ , 521,63;  $m/z$  по результатам анализа: 522,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,52-3,40 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 5H), 2,16-1,95 (м, 8H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,81-1,63 (м, 3H).

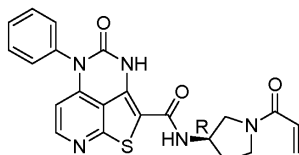
Пример 336. (R)-5-(3-Хлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3-хлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}ClN_5O_2S$ , 427,9;  $m/z$  по результатам анализа: 427,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,65 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 2H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,72-1,53 (м, 2H).

Пример 337. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 4-Оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Е в примере 1 и с применением анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С.

Стадия В. 4-Оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид. К раствору 4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,64 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли оксалилхлорид (4 мл) и размешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде коричневого твердого вещества (200 мг, выход 95%).

Стадия С. (R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорида (200 мг, 0,61 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 1,07 ммоль) и триэтиламин (100 мг, 0,99 ммоль) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 52%).

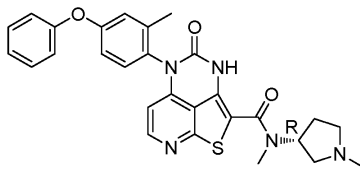
Стадия D. (R)-4-Оксо-5-фенил-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли концентрированную HCl (2 мл) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили путем добавления H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде красного твердого вещества (100 мг, выход 84%).

Стадия Е. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-4-оксо-5-фенил-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (25 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламин (45 мг, 0,45 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 20 мин.

Реакцию гасили путем добавления H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали DCM, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде красного твердого вещества (105 мг, выход 91,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 433,5; m/z по результатам анализа: 434,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28-8,24 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,46-7,40 (м, 2H), 6,66-6,52 (м, 1H), 6,32-6,22 (м, 1H), 6,09-6,05 (м, 1H), 5,78-5,69 (м, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,03-3,68 (м, 3H), 3,59-3,49 (м, 1H), 2,32-2,07 (м, 2H).

Пример 338. (R)-N-Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



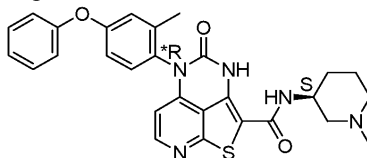
Стадия А. (R)-N-Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,19 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (120 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч, концентрировали до сухого вещества и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии

соединения в виде белого твердого вещества (67 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,95-4,77 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,92-1,77 (м, 1H).

Пример 339. (S)-5-(*\*R*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

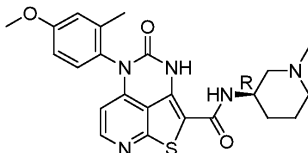


Стадия А. (S)-5-(*\*R*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*R*) и с применением (S)-1-Вос-3-аминопиперидина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (S)-5-(*\*R*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи, содержащую мешалник, в атмосфере Ar добавляли (S)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (59,9 мг, 0,12 ммоль), цианоборгидрид натрия (18 мг, 0,29 ммоль) и MeOH (4 мл) и охлаждали колбу до 0°C на ледяной бане. Затем посредством шприца через прижимной колпачок для прокладки инжектора добавляли водный формальдегид (0,01 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (14,7 мг, выход 23,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,16 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,18 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,12-6,80 (м, 5H), 5,90 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,13-3,51 (м, 2H), 2,92-2,74 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 5H), 1,90-1,30 (м, 5H).

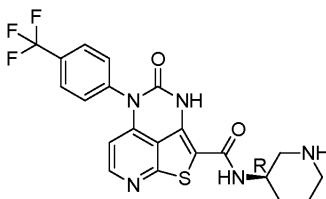
Пример 340. (R)-5-(4-Метокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-G в примере 1 и с применением 4-метокси-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{25}N_5O_3S$ , 451,5;  $m/z$  по результатам анализа: 452,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,06-6,97 (м, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,05-5,91 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,01-2,85 (м, 1H), 2,78-2,62 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 1H).

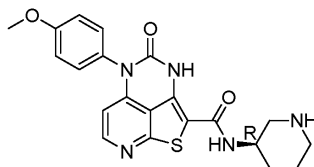
Пример 341. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$ , 461,5;  $m/z$  по результатам анализа: 462,0  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37-8,33 (м, 2H), 8,02 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,76 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,11 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,81-1,58 (м, 2H).

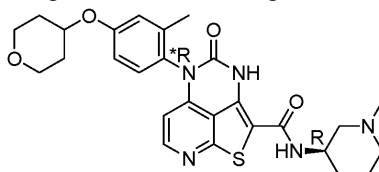
Пример 342. (R)-5-(4-Метоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-метоксианилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 423,5;  $m/z$  по результатам анализа: 423,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,28-8,20 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,11 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,89 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,74 (ушс, 2H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,82 (ушс, 1H), 1,60 (ушс, 2H).

Пример 343. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

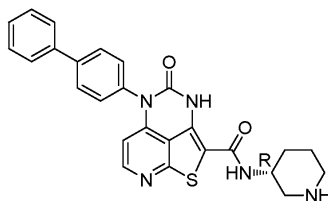


Стадия А. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии D-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) и с применением 2-хлор-4-(2-метил-4-тетрагидрофуран-4-илоксианилино)пиперидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 31) вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксанилин)пиперидин-3-карбонитрила на стадии В и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G (216 мг).

Стадия В. (R)-5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-( $^*R$ )-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль), формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (50 мг, 0,24 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (25 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 521,6;  $m/z$  по результатам анализа: 522,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,36-8,28 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,09-6,95 (м, 2H), 6,08-6,01 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 5H), 2,16-1,95 (м, 8H), 1,87-1,63 (м, 4H).

Пример 344. (R)-5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



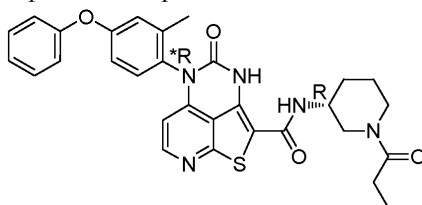
Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В микроволновую пробирку объемом 2-5 мл с мешалником добавляли комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорида и дихлорметана (5,4 мг, 0,0066 ммоль), 2-хлор-4-иодникотинонитрил (86,7 мг, 0,328 ммоль), 4-аминобифенил (56,8 мг, 0,336 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (151 мг, 0,463 ммоль) при комнатной температуре. Пробирку герметизировали, загружали диоксан (0,66 мл) посредством шприца и быстро вакуумировали/продували аргоном (4 $\times$ ). Смесь перемешивали при 150 $^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реак-

цию обрабатывали с помощью (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетида)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (0,51 мл, 0,65 М, 0,33 ммоль) посредством шприца при комнатной температуре и перемешивали в атмосфере аргона при 150°C в течение 15 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, открывали и обрабатывали с помощью CDI (218 мг, 1,34 ммоль) одной порцией под воздухом. Микроволновую пробирку повторно герметизировали, вакуумировали/промывали аргоном (4 раза) и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислотой (1×10 мл; pH конечной композиции ~4-5), 0,1 М лимонной кислотой (1×10 мл; pH конечной композиции ~2) и 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×10 мл; pH конечной композиции >10). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтой пены (89,7 мг, 48%).

Стадия С. (R)-5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (86,6 мг, 0,152 ммоль) в диоксане (0,76 мл, 0,2 М, 0,152 ммоль) в 8 мл реакционной пробирке перемешивали под воздухом при комнатной температуре, тогда как HCl (4 М в диоксане, 2 мл, 8 ммоль) добавляли по каплям в течение ~1 мин, затем закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, отфильтровывали для сбора осадка, промывали диоксаном (1×2 мл) и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде серовато-белого порошка (65,4 мг, 85,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 469,6; m/z по результатам анализа: 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ч./млн. 8,47 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,46-7,57 (м, 4H), 7,38-7,45 (м, 1H), 6,45 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,24-4,35 (м, 1H), 3,55 (дд, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,37 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,92-3,04 (м, 2H), 2,04-2,16 (м, 2H), 1,71-1,93 (м, 2H)

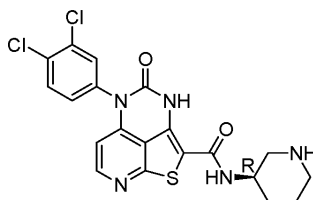
Пример 345. (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 50 мг, 0,10 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли триэтиламин (30 мг) и акроил хлорид (26 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (31 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 555,6; m/z по результатам анализа: 556,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,05 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,58-3,77 (м, 3H), 3,19-2,98 (м, 1H), 2,83-2,66 (м, 1H), 2,58-2,17 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,92-1,43 (м, 3H), 1,14-1,06 (м, 3H).

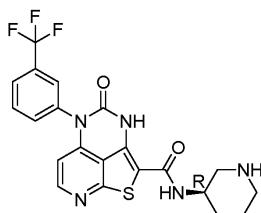
Пример 346. (R)-5-(3,4-Дихлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3,4-дихлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 462,4; m/z по результатам анализа: 461,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 5,94 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,86-2,71 (м, 2H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,71-1,51 (м, 2H).

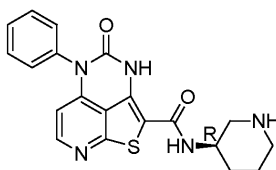
Пример 347. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$ , 461,5; m/z по результатам анализа: 461,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,72 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,88-7,72 (м, 3H), 7,68 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,72-1,51 (м, 2H).

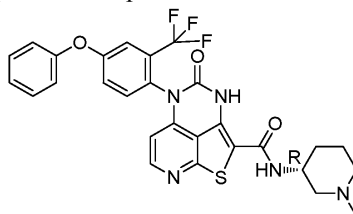
Пример 348. (R)-4-Оксо-5-фенил-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ , 393,5; m/z по результатам анализа: 394,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,85-5,82 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,86-1,83 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 2H).

Пример 349. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



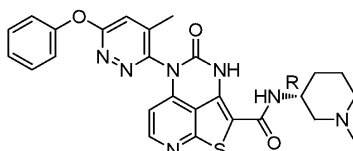
Стадия А. (R)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 4-фтор-1-нитро-2-(трифторметил)бензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (150 мг, 0,25 ммоль) и формальдегида (1,0 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (20 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (162 мг, 0,764 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (116 мг, выход 80,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$ , 567,6; m/z по результатам анализа: 568,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,35-8,25 (м, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 7,75-7,60 (м, 1H), 7,57-7,37 (м, 4H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,00-5,90 (м, 1H), 4,10-3,83 (м, 1H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,83-2,63 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18-1,91 (м, 2H), 1,85-1,65 (м, 2H), 1,64-1,46 (м, 1H), 1,46-1,28 (м, 1H).

Пример 350. (R)-5-(4-Метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



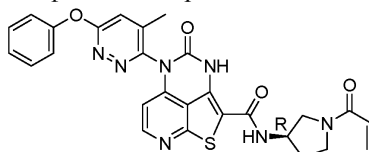


Стадия А. (R)-5-(4-метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А и С-Н в примере 1 и с применением 6-хлор-4-метилпиридазин-3-амина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А (при отсутствии стадии В) и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(4-Метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (20 мг, 0,040 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (34 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (8 мг, выход 38%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, 515,6; m/z по результатам анализа: 516,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,55 (уш, 1H), 8,16-8,10 (уш, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 3H), 6,11-6,05 (уш, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 1H).

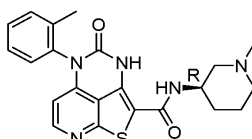
Пример 351. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А и С-G в примере 1 и с применением 6-хлор-4-метилпиридазин-3-амина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А (при отсутствии стадии В) и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,24-8,14 (уш, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 3H), 6,66-6,50 (м, 1H), 6,24-6,03 (м, 2H), 5,71-5,60 (м, 1H), 4,53-4,40 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,74-3,62 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,21-1,85 (м, 2H).

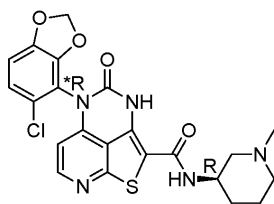
Пример 352. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-G в примере 1 и с применением 2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (3R)-1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 421,5; m/z по результатам анализа: 422,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 3H), 7,28-7,21 (м, 1H), 5,83 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 1H), 2,69-2,58 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 5H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 1H).

Пример 353. (R)-5-(\*R)-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

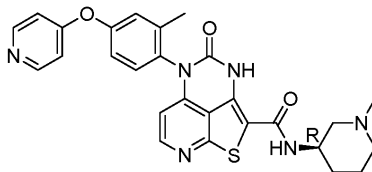


Стадия А. (R)-5-(\*)-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Н в примере 1 (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) и с применением 2,4-дихлорпиперидин-3-карбонитрила и 5-хлор-1,3-бензодиоксол-4-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина и 2-хлор-4-иодипиперидин-3-карбонитрила на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$ , 471,92; m/z по результатам анализа: 472,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-5-(\*)-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(\*)-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (103 мг, 0,218 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (6 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (92 мг, 0,44 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}N_5O_4S$ , 485,9; m/z по результатам анализа: 486,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,3 Гц, 2H), 4,33-4,20 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 2,86-2,67 (м, 5H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,76-1,60 (м, 1H).

Пример 354. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

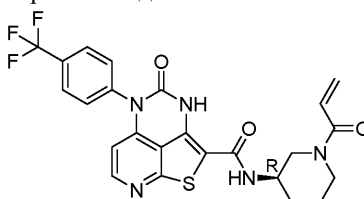


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением пиридин-4-ола вместо фенола на стадии А, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (110 мг, 0,22 ммоль) и формальдегида (0,3 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в MeOH (5 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (140 мг, 0,66 ммоль) и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (72 мг, выход 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{26}N_6O_3S$ , 514,6; m/z по результатам анализа: 515,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40-8,24 (м, 1H), 8,17 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,74-7,52 (м, 2H), 6,59 (д, J=7,1 Гц, 2H), 6,16-5,94 (м, 1H), 4,30-4,14 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H), 3,09-2,09 (м, 1H), 2,72-2,44 (м, 5H), 2,27 (с, 3H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 1H).

Пример 355. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

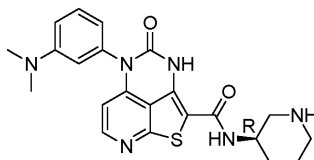


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии

С-1 в примере 1 и с применением 4-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$ , 515,5;  $m/z$  по результатам анализа: 516,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,29 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,14-8,08 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,75 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,78 (ушс, 1H), 6,13-6,07 (м, 2H), 5,69 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,54-4,16 (м, 1H), 4,10-3,74 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,80-1,77 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,43 (с, 1H).

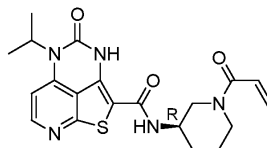
Пример 356. (R)-5-(3-(Диметиламино)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3-(диметиламино)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{24}N_6O_2S$ , 436,5;  $m/z$  по результатам анализа: 437,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,44 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 6,83 (дд,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 6,73-6,66 (м, 1H), 6,61 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,80-2,74 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,66-1,58 (м, 2H).

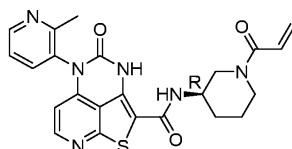
Пример 357. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-изопропил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-1 в примере 1 и с применением пропан-2-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{23}FN_5O_3S$ , 413,5;  $m/z$  по результатам анализа: 414,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,43-8,33 (м, 3H), 6,94 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,13-6,07 (м, 1H), 5,68 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,43-4,10 (м, 1H), 4,04-3,89 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,13-2,85 (м, 3H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,80-1,77 (м, 1H), 1,61 (с, 1H), 1,45 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Пример 358. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-4-[(2-метил-3-пиридил)амино]пиперидин-3-карбонитрил. В 10-20-мл микроволновую пробирку последовательно добавляли 2,4-дихлорпиперидин-3-карбонитрил (429 мг, 1,62 ммоль), 2-метилпиперидин-3-амин (175 мг, 1,62 ммоль), ацетат палладия (II) (7,3 мг, 0,032 ммоль), бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (26 мг, 0,049 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (740 мг, 2,27 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и трижды наполняли аргоном и добавляли диоксан (3,2 мл). Пробирку вакуумировали и повторно однократно заполняли аргоном. Суспензию нагревали в течение 5 мин на масляной бане при  $50^\circ C$  в атмосфере аргона, а затем герметизированную пробирку нагревали в течение 30 мин на масляной бане при  $150^\circ C$ . Суспензию удаляли с нагревающей бани и хранили при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. трет-бутил (3R)-3-[[3-амино-4-[(2-метил-3-пиридил)амино]тиено[2,3-b]пиперидин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат. В герметизированную пробирку, содержащую 2-хлор-4-[(2-метил-3-пиридил)амино]пиперидин-3-карбонитрил (397 мг, 1,62 ммоль), добавляли 0,5 М раствор трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) в диоксане (3,89 мл, 1,95 ммоль) и нагревали в герметизированной пробирке в масляной бане  $150^\circ C$  в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры с получением указанного в названии соеди-

нения, которое применяли непосредственно в следующей реакции.

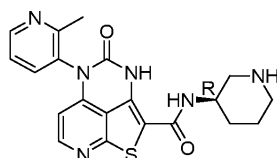
Стадия С. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В реакционную пробирку, содержащую трет-бутил(3R)-3-[[3-амино-4-[(2-метил-3-пиридил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (783 мг, 1,62 ммоль), добавляли CDI (1,052 г, 6,488 ммоль). Реакционную пробирку герметизировали и вакуумировали емкость и повторно наполняли аргоном дважды. Смесь нагревали в течение 5 минут на масляной бане при 50°C в атмосфере аргона, затем ее нагревали при 150°C в течение 10 мин, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (699,7 мг, выход 84,82%).

Стадия D. (R)-5-(2-Метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил-3-(5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (699,7 мг, 1,376 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (5 мл, 4 М, 20 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали диоксаном и высушивали на воздухе. Смолообразное твердое вещество растворяли в смеси MeOH и DCM, концентрировали полученный раствор досуха и высушивали под вакуумом с получением желтого пенистого твердого вещества (689,3 мг). Часть остатка (200 мг) очищали с использованием ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (36,9 мг).

Стадия E. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К суспензии неочищенного (R)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (127 мг, 0,264 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли триэтиламин (147 мкл, 1,06 ммоль). К полученной суспензии добавляли раствор акрилоилхлорида в DCM (2,9 мл, 0,10 м, 0,29 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в MeOH и высушивали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого вещества (15,6 мг). MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 462,5; m/z по результатам анализа: 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол, 1:1 смеси ротамеров): δ 8,72-8,77 (м, 1H), 8,38 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,16-8,24 (м, 1H), 7,70-7,78 (м, 1H), 6,75-6,86 (м, 1H), 6,21 (дд, J=4,04, 16,67 Гц, 1H), 6,15 (д, J=5,56 Гц, 1H), 5,75 (т, J=9,09 Гц, 1H), 4,51-4,59 (м, 0,5 H), 4,26-4,35 (м, 0,5 H), 4,14-4,21 (м, 0,5 H), 3,92-4,06 (м, 1,5 H), 3,13-3,26 (м, 1H), 2,83-2,99 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,66-1,83 (м, 1H), 1,53-1,66 (м, 1H).

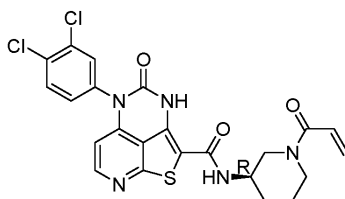
Пример 359. (R)-5-(2-Метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанному в примере 358 стадии A-D. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 408,5; m/z по результатам анализа: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (д, J=3,54 Гц, 1H), 8,39 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=5,05, 8,08 Гц, 1H), 6,13 (д, J=5,56 Гц, 1H), 4,28 (тт, J=3,85, 10,80 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=4,04, 12,13 Гц, 1H), 3,37 (д, J=12,63 Гц, 1H), 2,87-3,04 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,00-2,20 (м, 2H), 1,62-1,95 (м, 2H).

Пример 360. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

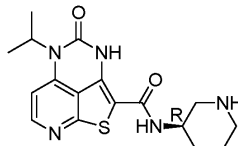


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии C-I в примере 1 и с применением 3,4-дихлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 462,5; m/z по результатам анализа: 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

танная для  $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$ , 516,4;  $m/z$  по результатам анализа: 515,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,46 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,82 (дд,  $J=16,7, 10,6$  Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,23 (дд,  $J=16,5, 7,4$  Гц, 1H), 5,79-5,74 (м, 1H), 4,59-4,24 (м, 1H), 4,21-3,94 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,78 (ушс, 1H), 1,63 (ушс, 1H).

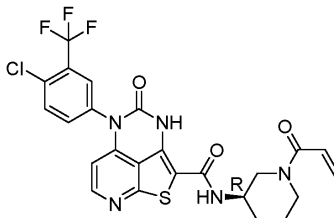
Пример 361. (R)-5-Изопропил-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением пропан-2-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{21}FN_5O_2S$ , 359,4;  $m/z$  по результатам анализа: 360,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCP-d_6$ ):  $\delta$  9,99 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,50 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,17 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,33-3,23 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,95-2,74 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,79-1,57 (м, 2H), 1,48 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

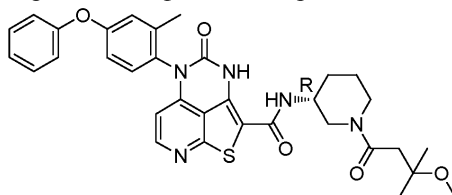
Пример 362. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-1 в примере 1 и с применением 4-хлор-3-(трифторметил)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}ClF_3N_5O_3S$ , 550,0;  $m/z$  по результатам анализа: 549,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,29 (д,  $J=15,3$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 8,01 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=8,5, 2,3$  Гц, 1H), 6,87-6,72 (м, 1H), 6,18 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6,12 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 5,69 (дд,  $J=10,5, 2,3$  Гц, 1H), 4,53-4,17 (м, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,19-2,94 (м, 2H), 2,85-2,62 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,86-1,59 (м, 2H), 1,44 (с, 1H).

Пример 363. (R)-N-(1-(3-Метокси-3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



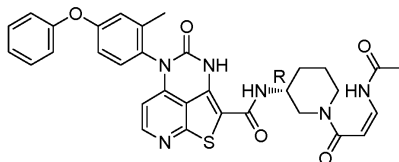
Стадия А. 3-Метокси-3-метилбутановая кислота. К холодному раствору гипобромита натрия [полученного из NaOH (1,6 г, 40 ммоль), добавляли бром (3,2 г, 20 ммоль) и воду (6 г)] добавляли при перемешивании 4-метокси-4-метилпентан-2-он (650 мг, 5,0 ммоль), поддерживая температуру ниже 20°C. После завершения добавления кетона в течение дополнительных 3 ч слой бромформа удаляли, водный слой неоднократно промывали разбавленной серной кислотой и добавляли бисульфит натрия для удаления избытка брома. Кислоту выделяли экстракцией эфиром, промывали раствором соли и высушивали над безводным  $MgSO_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (201 мг).

Стадия В. (R)-N-(1-(3-Метокси-3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), 3-метокси-3-метилбутановой кислоты (45 мг, 0,34 ммоль), NATU (138 мг, 0,363 ммоль) и триэтиламина (0,156 мл, 1,12 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очистили колоночной флэш-хроматографией и препара-

тивной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (выход 80 мг, выход 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{35}N_5O_5S$ , 613,7;  $m/z$  по результатам анализа: 614,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,29 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,15-6,00 (м, 1H), 4,45-4,32 (м, 1H), 4,26-3,91 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,18-3,03 (м, 1H), 2,96-2,68 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,72-1,47 (м, 2H), 1,34-1,24 (м, 6H).

Пример 364. (R,Z)-N-(1-(3-Ацетидамоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

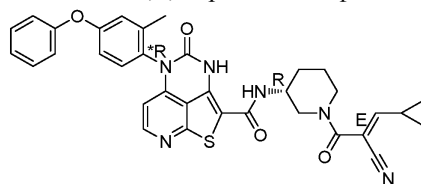


Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,4 ммоль), (Z)-3-ацетидамопроп-2-енова кислота (промежуточное соединение 33, 129 мг, 1,00 ммоль), триэтиламин (101 мг, 1,00 ммоль) и НАТУ (380 мг, 1,0 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и осадок собирали фильтрованием.

Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (13 мг, выход 5,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{30}N_6O_5S$ , 610,7;  $m/z$  по результатам анализа: 611,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,27 (м, 4H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,51-4,33 (м, 1H), 4,16-3,88 (м, 3H), 3,15-2,94 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 7H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H).

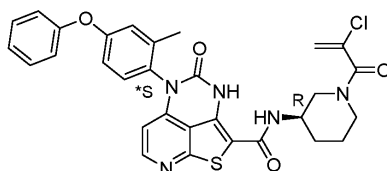
Пример 365. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 60 мг, 0,12 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновая кислота (промежуточное соединение 17) (23 мг, 0,17 ммоль), НАТУ (55 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламин (0,062 мл, 0,45 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (13 мг, выход 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,61-6,49 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 2H), 4,10-3,96 (м, 2H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,80-1,59 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 2H), 1,02-0,82 (м, 2H).

Пример 366. (R)-N-(1-(2-Хлоракрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

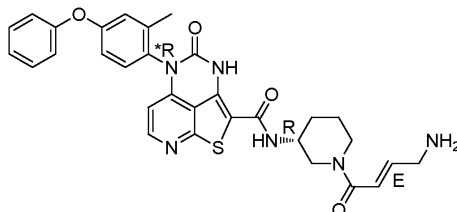


К раствору (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 50 мг, 0,09 ммоль), 2-хлорпроп-2-еновой кислоты (20 мг, 0,19 ммоль), НАТУ (46 мг, 0,12 ммоль) и диизопропилэтиламина (30 мг, 0,23 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$ , 588,1;  $m/z$  по результатам анализа: 588,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,14 (м,

1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 5,72 (м, 2H), 4,45-3,88 (м, 3H), 3,25-2,90 (м, 2H), 2,17-2,02 (м, 4H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H).

Пример 367. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

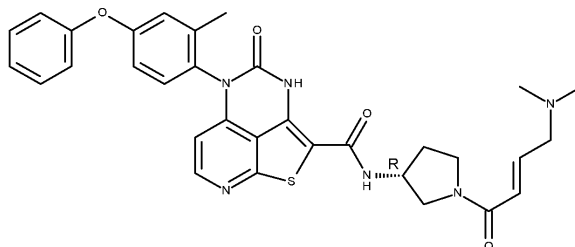


Стадия А. (R,E)-трет-Бутил (4-(3-(5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор (R)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 60 мг, 0,11 ммоль), (E)-4-(трет-бутоксикарбониламино)бут-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 12, 45 мг, 0,22 ммоль), HATU (56 мг, 0,15 ммоль) и диизопропилэтиламин (36 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (43 мг, выход 56%).

Стадия В. (R, E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R,E)-трет-бутил (4-(3-(5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат (43 мг, 0,063 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (19 мг, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 582,7; m/z по результатам анализа: 583,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38-8,32 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,86-6,78 (м, 1H), 6,77-6,67 (м, 1H), 6,13-6,06 (м, 1H), 4,45-3,90 (м, 3H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 4H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 368. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R,E)-трет-Бутил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 300 мг, 0,58 ммоль), (E)-4-(трет-бутоксикарбониламино)бут-2-енова кислота (промежуточное соединение 12, 231 мг, 1,15 ммоль), HATU (284 мг, 0,747 ммоль) и DIEA (186 мг, 1,44 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием двух разных способов с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (265 мг, выход 68,9%).

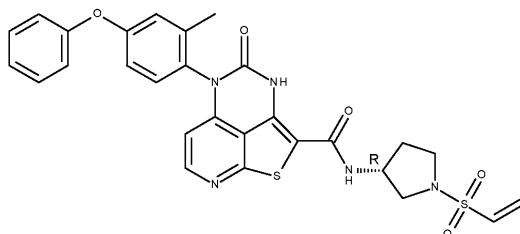
Стадия В. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R,E)-трет-бутил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат (265 мг, 0,396 ммоль), концентрированную HCl (8 мл) и MeOH (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (188 мг, выход 75,5%).

Стадия С. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,E)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (135 мг, 0,220 ммоль), формальдегида (0,2 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O)

и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (93 мг, 0,44 ммоль) в DCM (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (63 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 596,7;  $m/z$  по результатам анализа: 597,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,68-6,56 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,09-3,69 (м, 4H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 1H), 2,63 (с, 6H), 2,40-2,15 (м, 2H), 2,12 (с, 3H)

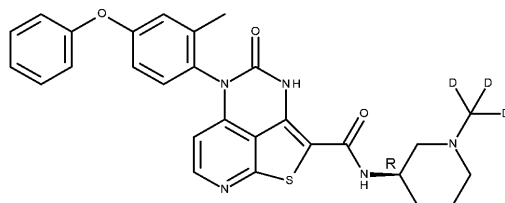
Пример 369. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1, стадии А-I в примере 1, и применяя трет-бутил(3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с применением этенсульфонилхлорида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ , 575,7;  $m/z$  по результатам анализа: 576,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,80-6,64 (м, 1H), 6,21 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 6,14-6,03 (м, 2H), 4,61-4,45 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H).

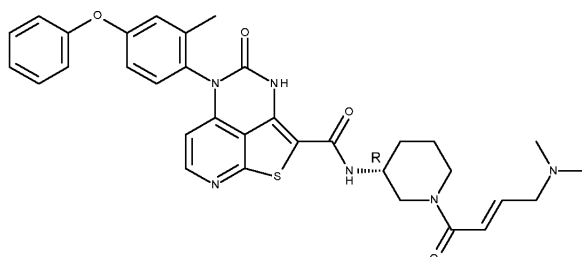
Пример 370. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-тридеутерометилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,19 ммоль) и дейтерированного формальдегида (12 мг, 0,38 ммоль, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) добавляли к MeOH (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли цианобордейтерид натрия (36 мг, 0,55 ммоль). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакцию концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (38 мг, выход 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 516,6;  $m/z$  по результатам анализа: 517,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,00 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,75-2,61 (м, 1H), 2,25-2,02 (м, 5H), 1,92-1,75 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 1H).

Пример 371. (R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 250 мг, 0,45 ммоль), (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновая кислота (промежуточное соединение 10, 200 мг, 0,93 ммоль), NATU (230 мг, 0,61 ммоль) и DIEA (150 мг, 1,17 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при ком-



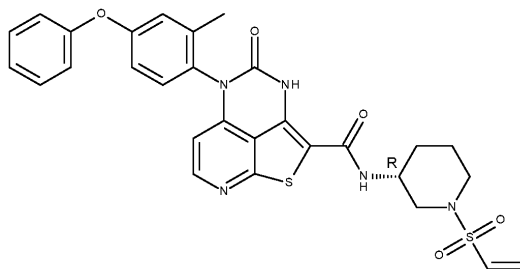
натной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ и колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 70,2%).

Стадия F. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,E)-трет-бутил метил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамата (228 мг, 0,327 ммоль), концентрированной HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 57%).

Стадия G. (R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,E)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (68 мг, 0,11 ммоль), формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45 мг, 0,21 ммоль) в DCM (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (37 мг, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 610,7; m/z по результатам анализа: 611,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,41 (с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,75-6,64 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,42-3,89 (м, 3H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,25-3,14 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,76 (с, 6H), 2,16-2,02 (м, 4H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H)

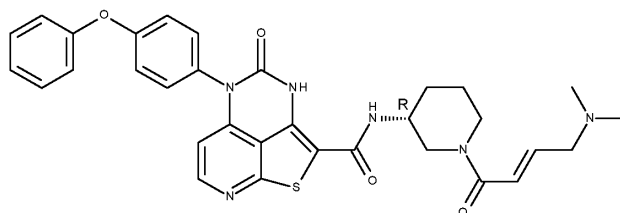
Пример 372. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в Способе 1, стадии А-І в примере 1, и применяя трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с применением этенсульфонилхлорида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, 589,7; m/z по результатам анализа: 590,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,72-6,60 (м, 1H), 6,22-6,04 (м, 3H), 4,16-3,98 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,63-3,47 (м, 1H), 2,81-2,55 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 1H).

Пример 373. (R)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

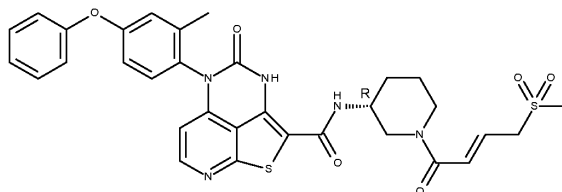


В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи с мешальником в атмосфере Ar добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860, 62 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорид транс-4-диметиламинохроновой кислоты (37,6 мг, 0,227 ммоль), HATU (202 мг, 0,531 ммоль), THF (3,0 мл) и триэтиламин (0,20 мл, 1,4 ммоль). Реакционную колбу с реакционной смесью закрывали и давали нагреваться в микроволновом излучении в течение 5 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали досуха, отфильтровывали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (27 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39-8,21 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 4H), 7,25-7,06 (м, 5H), 6,83-6,57 (м,

2H), 6,24-6,08 (м, 1H), 4,57-3,87 (м, 3H), 3,27-2,83 (м, 4H), 2,36-2,20 (м, 6H), 2,12-1,46 (м, 4H).

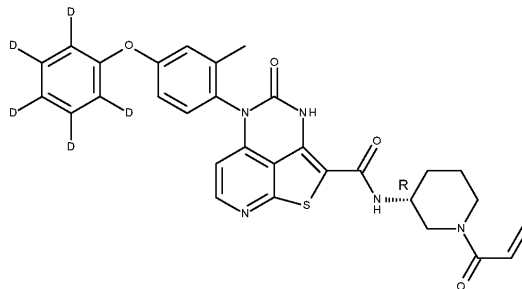
Пример 374. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилтио)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (E)-4-метилсульфанилбут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 37, 0,556 г, 4,201 ммоль), НАТУ (1,0 г, 2,6 ммоль) и триэтиламина (1,0 г, 9,9 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 0,75 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (300 мг, выход 33%). Стадия В. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К смеси (R,E)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилтио)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (300 мг, 0,49 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (169 мг, 0,735 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Остаток диспергировали между DCM и 1 М водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем при помощи препаративного ТСХ с получением указанного в названии соединения (58 мг, выход 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 645,7; m/z по результатам анализа: 646,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60-8,26 (м, 1H), 8,25-8,10 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,89-6,78 (м, 1H), 6,59-6,48 (м, 1H), 5,88-5,69 (м, 1H), 4,45-4,12 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 2H), 4,01-3,85 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,86-2,63 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 1H).

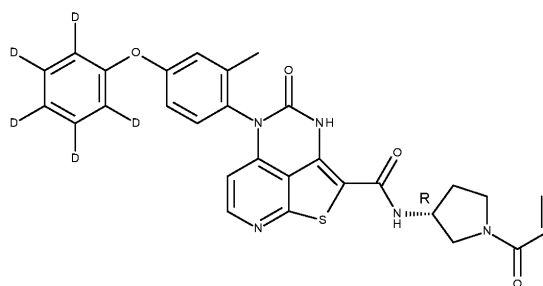
Пример 375. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтерофенокси)-фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-І в примере 1, и с применением 2,3,4,5,6-пентадейтериофенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S - 558,7; m/z по результатам анализа: 559,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,30 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,85-6,72 (м, 1H), 6,24-6,14 (м, 1H), 6,09-6,05 (м, 1H), 5,76-5,68 (м, 1H), 4,56-3,89 (м, 3H), 3,26-2,82 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

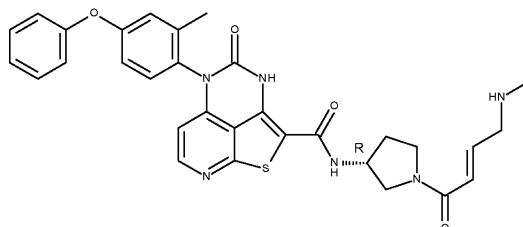
Пример 376. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтерофенокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Г в примере 1, и с применением 2,3,4,5,6-пентадейтериофенола вместо фенола на стадии А и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{20}F_5N_5O_4S$  544,6;  $m/z$  по результатам анализа: 545,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,30-10,19 (м, 1H), 8,41-8,29 (м, 2H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 1H), 6,69-6,49 (м, 1H), 6,21-6,08 (м, 1H), 6,05-5,95 (м, 1H), 5,75-5,63 (м, 1H), 4,59-4,41 (м, 1H), 3,96-3,45 (м, 4H), 2,27-1,92 (м, 5H).

Пример 377. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

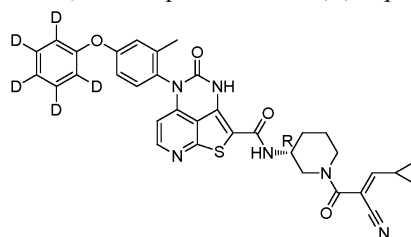


Стадия А: (R,E)-трет-Бутил метил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 10, 165 мг, 0,766 ммоль), (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 200 мг, 0,38 ммоль), НАТУ (112 мг, 0,295 ммоль) и DIEA (247 мг, 1,92 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием двух разных способов с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (93 мг, выход 36%).

Стадия В. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R,E)-трет-бутил метил(4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамата (93 мг, 0,14 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (48 мг, выход 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ , 582,7;  $m/z$  по результатам анализа: 583,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,31 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,82-6,58 (м, 2H), 6,10-6,06 (м, 1H), 4,16-3,42 (м, 7H), 2,72-2,66 (м, 3H), 2,43-2,03 (м, 5H).

Пример 378. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3R-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

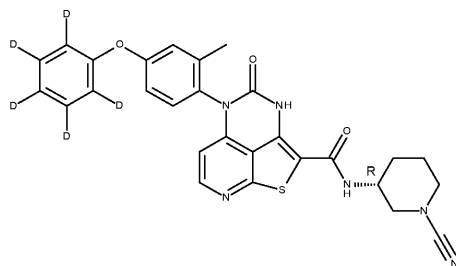


Раствор (R)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадемиофеноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 41, 150 мг, 0,28 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропил-проп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (76 мг, 0,55

ммоль), НАТУ (137 мг, 0,360 ммоль) и DIEA (107 мг, 0,831 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием двух разных способов с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (71 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  623,7;  $m/z$  по результатам анализа: 624,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,30 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,57-6,50 (м, 1H), 6,10-6,05 (м, 1H), 4,08-3,93 (м, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,10-1,95 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 1H), 1,25-1,16 (м, 2H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,90-0,78 (м, 1H).

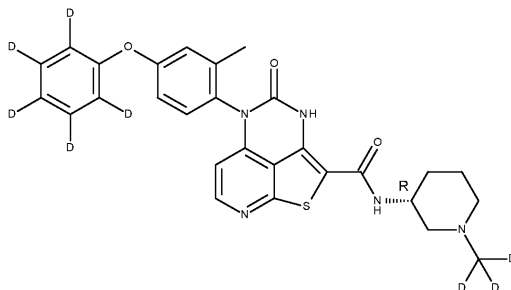
Пример 379. (R)-N-(1-Цианопипперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-I в примере 1, и с применением 2,3,4,5,6-пентадейтериофенола вместо фенола на стадии А и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с применением карбонитридного бромида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  - 529,6;  $m/z$  по результатам анализа: 530,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,31 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,09-6,04 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,10-2,94 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H).

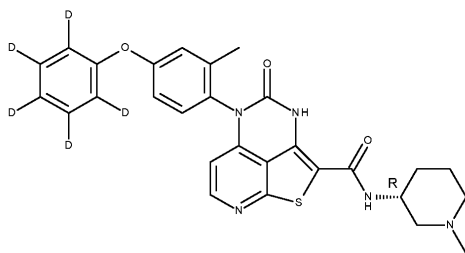
Пример 380. (R)-5-(2-Метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил)-N-(1-(тридейтериометил)-пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 41, 155 мг, 0,286 ммоль) и дейтерированного формальдегида (18 мг, 0,56 ммоль, 37 вес.% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) в MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли цианобордейтерид натрия (57 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (66 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  - 521,7;  $m/z$  по результатам анализа: 522,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39-8,15 (м, 1H), 7,38-7,19 (м, 1H), 7,11-6,88 (м, 2H), 6,16-5,88 (м, 1H), 4,24-4,06 (м, 1H), 3,01-2,82 (с, 1H), 2,78-2,61 (м, 1H), 2,32-2,01 (м, 5H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,72-1,59 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H).

Пример 381. (R)-5-(2-Метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

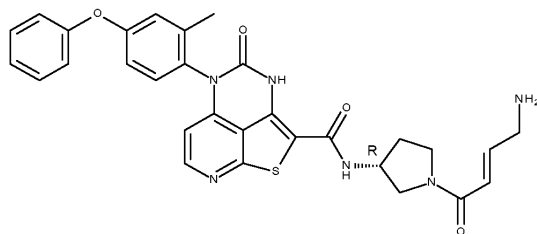


Раствор (R)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофенокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 41, 150 мг, 0,28 ммоль), водного формальдегида (1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (117 мг, 0,554 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч.

Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (90 мг, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S - 518,6; m/z по результатам анализа: 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,28 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,09-6,04 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 1H), 2,88-2,71 (м, 5H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H)

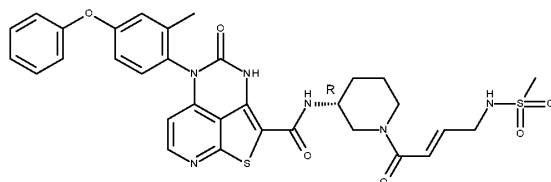
Пример 382. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 368 стадии А-В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 568,6; m/z по результатам анализа: 569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,42 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,68-6,56 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 4,08-3,44 (м, 7H), 2,44-2,13 (м, 2H), 2,12 (с, 3H)

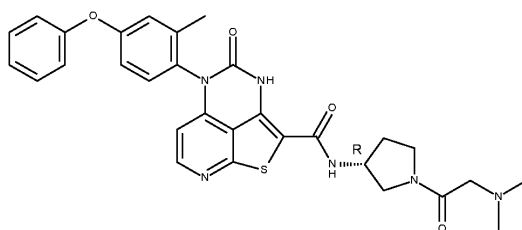
Пример 383. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамидо)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R,E)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 27, 300 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламина (104 мг, 1,03 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ClSO<sub>2</sub>Me (59 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь диспергировали между DCM и водой, органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем при помощи препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (52 мг, выход 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 660,8; m/z по результатам анализа: 661,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,54-8,26 (м, 1H), 8,26-8,13 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,36-7,21 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,66-6,53 (м, 2H), 5,90-5,73 (м, 1H), 4,45-4,07 (м, 1H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 3H), 3,15-2,99 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,85-2,61 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H).

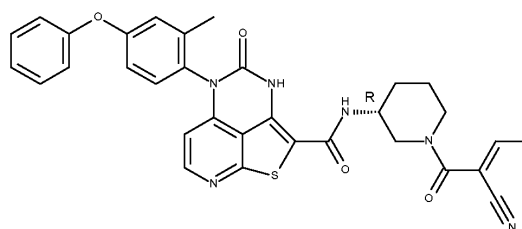
Пример 384. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В круглодонную колбу добавляли (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 150 мг, 0,29 ммоль), 2-(диметиламино)уксусную кислоту (59 мг, 0,57 ммоль), НАТУ (142 мг, 0,373 ммоль) и DIEA (111 мг, 0,861 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (130 мг, выход 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ , 570,7;  $m/z$  по результатам анализа: 571,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,30 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,10-6,04 (м, 1H), 4,67-4,57 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,91-3,81 (м, 1H), 3,74-3,62 (м, 1H), 3,60-3,41 (м, 2H), 2,88-2,84 (м, 6H), 2,39-2,14 (м, 2H), 2,11 (с, 3H).

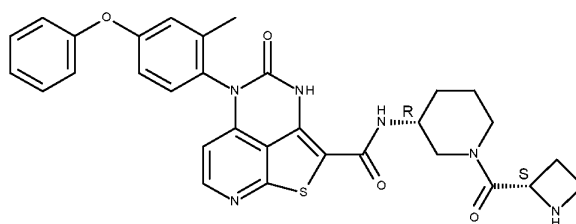
Пример 385. (R,E)-N-(1-(2-Цианобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874) (300 мг, 0,53 ммоль), ацетальдегид (116 мг, 2,65 ммоль), пиперидин (0,1 мл) и EtOH (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью 1 N HCl и насыщенным водным  $NaHCO_3$ , высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 46 мг, выход 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{28}N_6O_4S$ , 592,7;  $m/z$  по результатам анализа: 593,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 8,14-8,02 (м, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 4H), 6,99-6,93 (м, 1H), 5,99-5,94 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,18-2,82 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 6H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 1H).

Пример 386. N-((R)-1-((S)-Азетидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



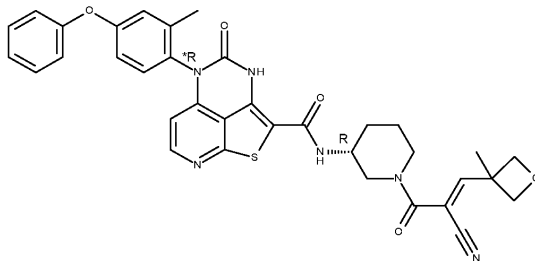
Стадия Аδ (S)-трет-бутил 2-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,19 ммоль), (2S)-1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-карбоновую кислоту (63 мг, 0,28 ммоль), НАТУ (107 мг, 0,281 ммоль) и триэтиламин (0,104 мл, 0,748 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (115 мг, выход 90,0%).

Стадия В. N-((R)-1-((S)-Азетидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (S)-трет-бутил-2-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (115 мг, 0,168 ммоль) в 2 N HCl в MeOH

(2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали досуха. У остатка посредством 2 N NaHCO<sub>3</sub> pH доводили до pH >7, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (77 мг, выход 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 582,7; m/z по результатам анализа: 583,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,06-8,02 (м, 1H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 2H), 7,05-6,99 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 1H), 5,72 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,08-4,51 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,81-2,56 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,92-1,80 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H).

Пример 387. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

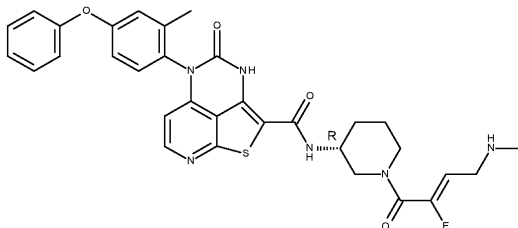


Стадия А. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300, 100 мг, 0,19 ммоль), 2-цианоксусной кислоты (32 мг, 0,37 ммоль), HATU (92 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (60 мг, 0,47 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (82 мг, выход 78%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,18 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбальдегид (53 мг, 0,53 ммоль), пиперидин (0,3 мл), AcOH (0,1 мл), молекулярные сита 4 Å (0,5 г) и диоксана (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (71 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 648,7; m/z по результатам анализа: 649,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,28 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,07-6,02 (м, 1H), 5,04-6,91 (м, 1H), 4,73-4,26 (м, 4H), 4,06-3,86 (м, 2H), 3,56-2,76 (м, 2H), 2,16-2,01 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,82-1,57 (м, 5H).

Пример 388. (R,Z)-N-(1-(2-Фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



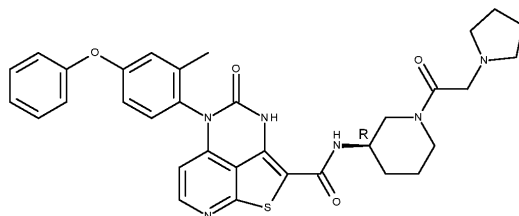
Стадия А. (R,E)-трет-Бутил (3-фтор-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)метилкарбамат. Раствор (Z)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 38, 500 мг, 2,1 ммоль), HBTU и триэтиламина (236 мг, 2,33 ммоль) в безводном DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 250 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (21 мг, выход 6,2%).

Стадия В. (R,Z)-N-(1-(2-Фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,Z)-трет-бутил(3-фтор-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил) (метил)карбамата (21 мг, 0,029 ммоль) в 6 N HCl в MeOH (10 мл) концентрировали досуха при 50°C в вакууме, получая желтое

твердое вещество. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{31}FN_6O_4S$ , 614,7;  $m/z$  по результатам анализа: 615,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,92-5,75 (м, 1H), 4,54-3,91 (м, 3H), 3,85-3,63 (м, 2H), 3,27-3,11 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,83-1,56 (м, 2H).

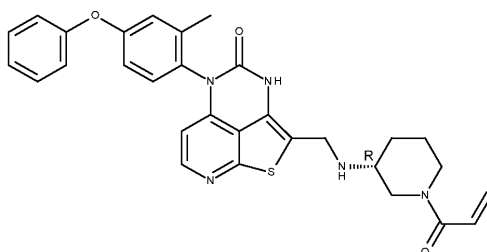
Пример 389. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(пирролидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-N-(1-(2-хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 396, 150 мг, 0,26 ммоль) в DCM и триэтиламине по каплям добавляли пирролидин (38 мг, 0,53 ммоль) в DCM и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (68 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{34}N_6O_4S$ , 610,7;  $m/z$  по результатам анализа: 611,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 4,22-4,03 (м, 1H), 3,94-3,75 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,56-3,37 (м, 3H), 3,34-3,19 (м, 1H), 2,73-2,53 (м, 4H), 2,14-2,09 (м, 3H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,83-1,73 (м, 6H).

Пример 390. (R)-2-(((1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)метил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



Стадия А. N-Метокси-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1, и с применением N-метоксиметанамина вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата в стадии Г, получая указанное в названии соединение.

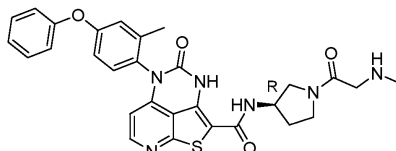
Стадия В. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбальдегид. К раствору N-метокси-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (1,7 г, 3,7 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли  $LiAlH_4$  (210 мг, 5,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч под  $N_2$ . Затем осторожно добавляли водный раствор 1 N  $KHSO_4$  посредством капельной воронки, а после чего добавляли воду с последующим добавлением  $EtOAc$ . Органический слой собирали и промывали с помощью 1 N  $HCl$ , что вызывало осаждение желтого твердого вещества, которое собирали фильтрованием. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (622 мг, выход 42,0%).

Стадия С. (R)-2-(((1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)метил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбальдегида (100 мг, 0,25 ммоль) и 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15, 71 мг, 0,37 ммоль) в DCM/MeOH (20 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (158 мг, 0,745 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли  $NaBH_4$  (19 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (45 мг, выход 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_3S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,0  $[M+H]^+$ .



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20-8,03 (м, 1H), 7,48-7,32 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,82-6,65 (м, 1H), 6,29-6,06 (м, 1H), 5,97-5,87 (м, 1H), 5,77-5,63 (м, 1H), 4,25-4,10 (м, 1H), 4,11-3,73 (м, 3H), 3,41-3,33 (м, 0,5H), 3,19-2,92 (м, 1,5H), 2,80-2,61 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 1H), 1,62-1,40 (м, 2H).

Пример 391. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

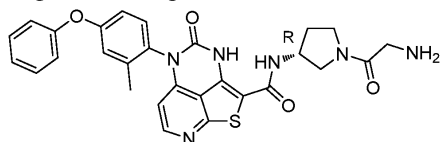


Стадия А. (R)-трет-Бутил метил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 150 мг, 0,29 ммоль), N-Вос-N-метилглицина (109 мг, 0,574 ммоль), HATU (142 мг, 0,373 ммоль) и DIEA (111 мг, 0,861 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (159 мг, выход 84,3%).

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-трет-бутил метил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат (159 мг, 0,242 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (118 мг, выход 81,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 556,6; m/z по результатам анализа: 557,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,30 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,10-6,03 (м, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,60-3,42 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 3H), 2,42-2,13 (м, 2H), 2,11 (с, 3H)

Пример 392. (R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

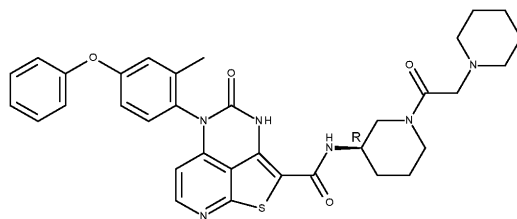


Стадия А. (R)-трет-Бутил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат. Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159, 150 мг, 0,29 ммоль), N-Вос-глицин (100 мг, 0,57 ммоль), HATU (142 мг, 0,373 ммоль) и DIEA (111 мг, 0,861 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (151 мг, выход 81,9%).

Стадия В. (R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-трет-бутил (2-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат (151 мг, 0,235 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (116 мг, выход 83,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 542,6; m/z по результатам анализа: 543,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,30 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,10-6,03 (м, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 3H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,60-3,42 (м, 2H), 2,42-2,13 (м, 2H), 2,11 (с, 3H)

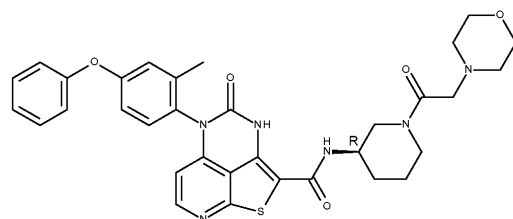
Пример 393. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-N-(1-(2-хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 396, 150 мг, 0,26 ммоль) в DCM (2 мл) и триэтилаmine (52 мг, 0,52 ммоль) по каплям добавляли пирролидин (44 мг, 0,52 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (37 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{36}N_6O_4S$ , 624,8;  $m/z$  по результатам анализа: 625,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,36 (уш, 1H), 8,24 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 5,86 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,31-3,70 (м, 3H), 3,19-2,98 (м, 3H), 2,88-2,71 (м, 1H), 2,49-2,32 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 4H), 1,45-1,28 (м, 3H).

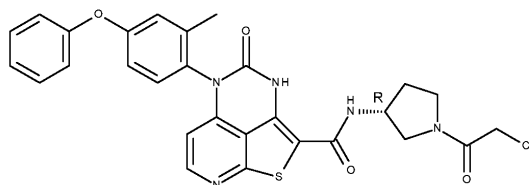
Пример 394. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-N-(1-(2-хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 396, 150 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламина (43 мг, 0,43 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли морфолин (38 мг, 0,43 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией, затем препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (80 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ , 626,7;  $m/z$  по результатам анализа: 627,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,22 (уш, 1H), 8,34-8,14 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 5,95-5,79 (м, 1H), 4,31-3,70 (м, 3H), 3,63-3,48 (м, 4H), 3,21-2,92 (м, 3H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,45-2,24 (м, 4H), 2,03 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,78-1,31 (м, 3H).

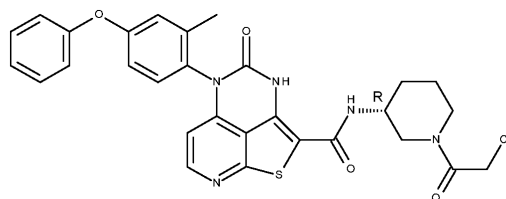
Пример 395. (R)-N-(1-(2-Хлорацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1 стадии А-I в примере 1, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с использованием 2-хлорацетил хлорида вместо проп-2-еноил хлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$ , 562,0;  $m/z$  по результатам анализа: 562,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,31-10,14 (м, 1H), 8,43-8,25 (м, 2H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,04-5,92 (м, 1H), 4,57-4,39 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,84-3,36 (м, 4H), 2,22-2,10 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,04-1,89 (м, 1H).

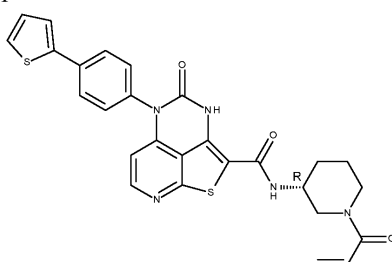
Пример 396. (R)-N-(1-(2-Хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогичным образом как способе 1, стадии А-I в примере 1, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с применением 2-хлорацетил хлорида вместо проп-2-еноил хлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_5O_4S$ , 576,1;  $m/z$  по результатам анализа: 576,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,29-10,12 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,17-7,96 (м, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,42-4,10 (м, 3H), 3,94-3,70 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 1H), 2,78-2,58 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,65-1,38 (м, 2H).

Пример 397. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил (3-(4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В микроволновую пробирку Biotage емкостью 2-5 мл с мешалником добавляли 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид-комплекс DCM (2,3 мг, 0,0028 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (39,9 мг, 0,151 ммоль), 4-тиофен-2-илфениламина (26,8 мг, 0,153 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (71 мг, 0,22 ммоль) в атмосфере воздуха при комнатной температуре. Пробирку герметизировали, дополняли 1,4 диоксан (0,3 мл) через шприц и быстро вакуумировали/продували аргоном 4x. Смесь перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетамидо)пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,24 мл, 0,156 ммоль) через шприц при комнатной температуре и перемешивали в атмосфере аргона при 150°C в течение 15 мин. Янтарную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, открывали и обрабатывали CDI (102 мг, 0,629 ммоль) одной порцией в атмосфере воздуха. Микроволновую пробирку повторно герметизировали, вакуумировали/промывали аргоном 4x и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 15 мин.

Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали 0,5 М лимонной кислотой/солевым раствором (2x5 мл; pH конечной композиции ~1-2) и 2 М  $K_2CO_3$  (1x5 мл; pH конечной композиции >10). Прозрачную янтарную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (0,75 мл) и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтой пены (48 мг, 55%).

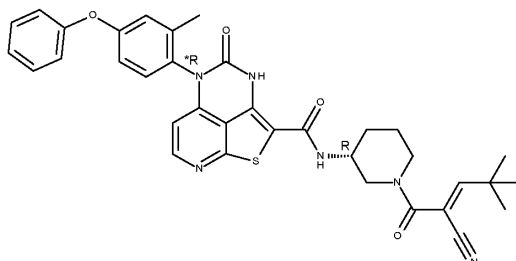
Стадия В. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (48 мг, 0,083 ммоль) в 1,4-диоксане (0,417 мл) обрабатывали с помощью HCl (4,08 М в диоксане, 1,02 мл) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный гомогенный раствор при комнатной температуре в течение 3 ч. Через 3 ч. непрозрачную суспензию концентрировали досуха и суспендировали остаток в  $CH_3CN$  (3 мл) и удаляли  $CH_3CN$  всасыванием и высушивали осадок в высоком вакууме, получая указанное в названии соединение в виде светло-желтого порошка (42,3 мг, 99%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (34,5 мг, 0,0674 ммоль) в триэтилаmine (0,066 мл, 0,48 ммоль) и DCM (6,1 мл) под аргоном (эвакуированный/промытый 2x) перемешивали при температуре от -40 до -45°C (температура бани с сухим льдом/ $CH_3CN$ ), в то время как в течение 3,5 мин добавляли по каплям акрилоилхлорид (0,64 мл, 0,064 ммоль). Через 20 мин холодную ре-

акционную смесь гасили равным объемом 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (рН 5,7 мл, 0,7 ммоль; рН конечной композиции ~6-7). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха и высушивали в высоком вакууме с получением неочищенного остатка в виде темно-желтого твердого вещества. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (12,2 мг, выход 34,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, 529,6; m/z по результатам анализа: 530,25 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. (ротамеры) 9,49 (уш. с, 1H), 8,31-8,41 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,31-7,42 (м, 4H), 7,13 (дд, J=5,1 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 6,58-6,69 (м, 1H), 6,15-6,48 (м, 2,5H), 5,71-5,82 (м, 1H), 5,49-5,56 (м, 0,5H), 3,88-4,23 (м, 2,5H), 3,29-3,74 (м, 2,5H), 1,67-2,14 (м, 4H).

Пример 398. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

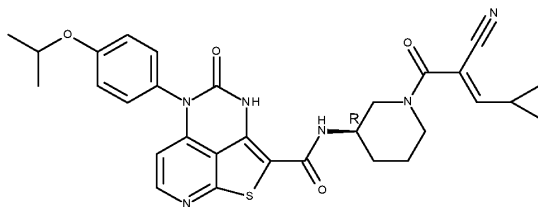


Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(<sup>\*</sup>R)-(2-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор 5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 63, 100 мг, 0,24 ммоль), НАТУ (183 мг, 0,481 ммоль) и триэтиламина (73 мг, 0,72 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (72 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (110 мг, выход 76%).

Стадия В. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,18 ммоль) в HCl/MeOH (6 Н, 15 мл) концентрировали при 50°C досуха с получением желтого твердого вещества. Раствор (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 44, 34 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (139 мг, 0,366 ммоль) и триэтиламина (56 мг, 0,55 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли желтое твердое вещество, упоминаемое выше, и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (75 мг, выход 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 634,7; m/z по результатам анализа: 635,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,57-3,88 (м, 3H), 3,29-2,78 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,99-1,56 (м, 3H), 1,28 (с, 9H).

Пример 399. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



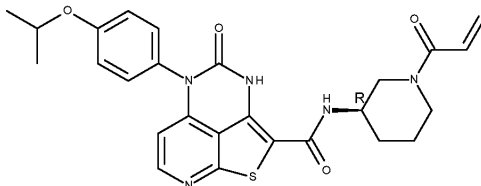
Стадия А. (E)-2-Циано-3-циклопропилакрилоил хлорид. К суспензии (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (24 мг, 0,18 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (0,5 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин (28 мкл, 0,22 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут перед применением непосредственно в следующей реакции.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор триэтиламина (68 мкл, 0,49 ммоль) и (R)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид гидрохлорида (79,3 мг, 0,162 ммоль) в DCM (1 мл) охлаждали на бане со льдом. К реакционной смеси добавляли раствор (E)-2-циано-3-циклопропилакрилоилхлорида (0,179 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 40 мин. Реакцион-

ную смесь распределяли между DCM (10 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно  $\text{EtOAc}$  (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (38,0 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 570,7;  $m/z$  по результатам анализа: 571,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,12 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=7,07$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J=9,09$  Гц, 2H), 6,62 (д,  $J=11,12$  Гц, 1H), 6,04 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 4,70 (срт,  $J=6,06$  Гц, 1H), 3,80-4,31 (м, 3H), 2,67-3,27 (м, 2H), 1,76-1,98 (м, 3H), 1,61-1,76 (м, 1H), 1,41-1,60 (м, 1H), 1,33 (д,  $J=6,06$  Гц, 6H), 0,78-1,29 (м, 4H).

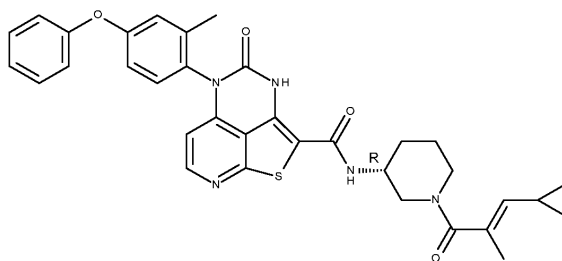
Пример 400. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид-НСI (пример 405, стадия E, 93,2 мг, 0,191 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли по каплям посредством шприца триэтиламин (79 мкл, 0,57 ммоль), а затем акрилоилхлорид (15 мкл, 0,19 ммоль). Полученную суспензию перемешивали на воздухе при  $0^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Реакционную смесь распределяли между DCM (10 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно  $\text{EtOAc}$  (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (32,2 мг, выход 33,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 505,6;  $m/z$  по результатам анализа: 506,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,34 (уш. с, 1H), 7,22 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 7,04 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 6,63 (дд,  $J=10,86, 16,93$  Гц, 1H), 6,28-6,49 (м, 1H), 6,24 (уш. с, 0,5H), 6,06-6,19 (м, 1H), 5,68-5,82 (м, 1H), 5,49 (уш. с, 0,5H), 4,60 (срт,  $J=5,98$  Гц, 1H), 3,84-4,24 (м, 2,5H), 3,28-3,77 (м, 2,5H), 1,68-2,14 (м, 4H), 1,39 (д,  $J=6,06$  Гц, 6H).

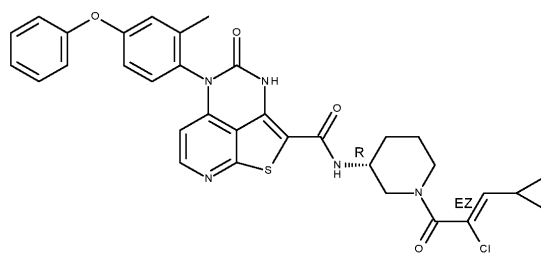
Пример 401. (R,E)-N-(1-(3-Циклопропил-2-метилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (E)-3-циклопропил-2-метил-проп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 42, 71 мг, 0,56 ммоль), НАТУ (138 мг, 0,364 ммоль) и DIEA (108 мг, 0,840 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (58 мг, выход 34%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 607,7;  $m/z$  по результатам анализа: 608,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,31 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 7,09-6,05 (м, 1H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,35-3,84 (м, 3H), 3,14-2,83 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 3H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 1H), 1,64-1,49 (м, 2H), 0,90-0,78 (м, 2H), 0,56-0,45 (м, 1H), 0,45-0,37 (м, 1H).

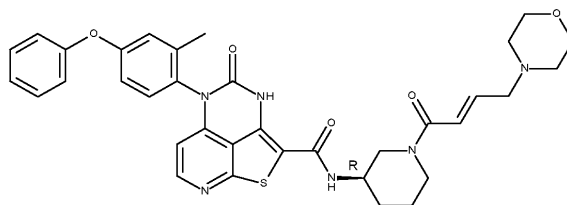
Пример 402. (R,EZ)-N-(1-(2-Хлор-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 150 мг, 0,28 ммоль), (E)-2-хлор-3-циклопропил-проп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 39, 82 мг, 0,56 ммоль), HATU (138 мг, 0,364 ммоль) и DIEA (108 мг, 0,840 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (68 мг, выход 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{30}ClN_5O_4S$ , 628,1;  $m/z$  по результатам анализа: 628,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,28 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,09-6,02 (м, 1H), 5,60-5,36 (м, 1H), 4,35-3,84 (м, 3H), 3,19-2,83 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 4H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 1H), 0,96-0,78 (м, 2H), 0,70-0,60 (м, 1H), 0,60-0,47 (м, 1H).

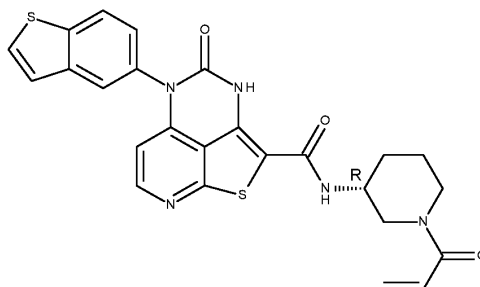
Пример 403. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-морфолинобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 200 мг, 0,40 ммоль) и (E)-4-морфолинобут-2-еновой кислоты (171 мг, 1,00 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли HATU (228 мг, 0,600 ммоль) и диизопропилэтиламина (78 мг, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (74 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{36}N_6O_5S$ , 652,8;  $m/z$  по результатам анализа: 653,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,33-10,13 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,67-6,50 (м, 2H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,46-3,73 (м, 4H), 3,65-3,35 (м, 6H), 3,15-2,58 (м, 3H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 1H), 1,83-1,54 (м, 2H), 1,46-1,36 (м, 1H).

Пример 404. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали с применением стадии А в примере 397 и с применением 1-бензотиофен-5-амина вместо 4-тиофен-2-илфениламина на стадии В с получением указанного в названии соединения.

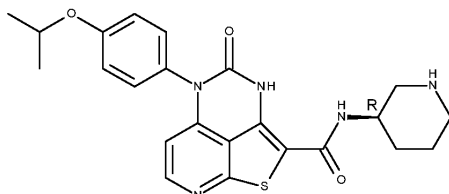
Стадия В. (R)-5-(Бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (54,4 мг, 0,0990 ммоль) в диоксане (0,5 мл, 0,1 ммоль) обрабатывали HCl (4,08 М в диоксане, 1,21 мл) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего концентрировали досуха. Остаток суспендировали в  $CH_3CN$  (3 мл) и отсасывали пипеткой

супернатант  $\text{CH}_3\text{CN}$  и высушивали влажные твердые вещества в высоком вакууме с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (47 мг, выход 98%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (36,6 мг, 0,0753 ммоль) в триэтилamine (34,1 мг, 0,337 ммоль) и DCM (6,85 мл) в атмосфере аргона (вакуумированный/промытый 2×) перемешивали при температуре от -40 до -45°C (температура бани сухого льда/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ), при этом добавляли по каплям акрилоилхлорид (0,73 мл, 0,072 ммоль) в течение 3,5 мин. Через 20 мин холодную реакцию гасили равным объемом 0,1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (рН ~ 5,7 мл, 0,7 ммоль; рН конечной композиции ~6-7). Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха и высушивали в высоком вакууме с получением неочищенного остатка. Этот остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде светло-бежевой пены (10,7 мг, выход 28,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ , 503,6; m/z по результатам анализа: 504,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ротамеры) 9,51 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,05 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,82 (уш. с, 1H), 7,60 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,57-6,70 (м, 1H), 6,25-6,49 (м, 1,5H), 6,11 (уш. с, 1H), 5,69-5,82 (м, 1H), 5,62 (уш. с, 0,5H), 3,85-4,24 (м, 2,5H), 3,27-3,79 (м, 2,5H), 1,90-2,14 (м, 2H), 1,73-1,87 (м, 2H), 3,24-3,18 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

Пример 405. (R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-хлор-4-(4-изопропоксианилино)пиперидин-3-карбонитрил. В 10-20-мл микроволновую пробирку последовательно добавляли 2-хлор-4-иодникотинонитрил (300 мг, 1,13 ммоль), 4-изопропоксианилин (172 мг, 1,13 ммоль), ацетат палладия (II) (5,0 мг, 0,023 ммоль) бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (18 мг, 0,034 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (517 мг, 1,59 ммоль) и герметизировали и вакуумировали пробирку и заполняли аргоном три раза. В эту пробирку добавляли 1,4-диоксан (2,2 мл) и вакуумировали пробирку и снова наполняли аргоном. Реакционную смесь нагревали в течение 5 мин на масляной бане на 50°C под аргоновой иглой, а затем иглу извлекали и герметизированную пробирку нагревали в течение 30 мин на масляной бане на 150°C. Неочищенную реакционную смесь применяли непосредственно на следующей стадии (326 мг).

Стадия В. трет-Бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. В 10-20-мл микроволновую пробирку добавляли (R)-1-Вос-3-аминопиперидин (5,015 г, 25,04 ммоль). Пробирку герметизировали и вакуумировали и заполняли аргоном три раза, а затем добавляли метил-2-меркаптоацетат (6,7 мл, 75 ммоль) через шприц одной порцией и нагревали пробирку на масляной бане при 150°C. Через 1 ч 35 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (5,54 г, выход 80,6%).

Стадия С. (R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((4-изопропоксифенил)амино)тиено[2,3-b]пиперидин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В герметичную пробирку, содержащую 2-хлор-4-(4-изопропоксианилино)пиперидин-3-карбонитрил (326 мг, 1,13 ммоль), добавляли 0,5 М раствор трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата в диоксане (0,5 М, 2,7 мл, 1,4 ммоль). Полученную коричневую суспензию нагревали в герметичной пробирке при 150°C на масляной бане в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, получая указанное в названии соединение в виде неочищенной смеси (596 мг), которую использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия D. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К неочищенной смеси (R)-трет-бутил-3-(3-амино-4-((4-изопропоксифенил)амино)тиено[2,3-b]пиперидин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (из реакции выше) добавляли CDI (0,736 г, 4,54 ммоль). Пробирку герметизировали и вакуумировали емкость и повторно наполняли аргоном дважды. Смесь нагревали в течение 5 мин на масляной бане с температурой 50°C под аргоновой иглой, затем удаляли иглу для ввода аргона и смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным NaCl (50 мл), а затем 1 Н водного раствора HCl (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого пенящегося твердого вещества (выход 449 мг, 71,8%).

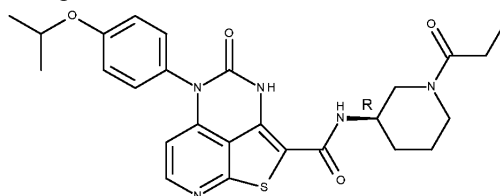
Стадия E. (R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааенафтилен-2-карбоксамида. К раствору (R)-трет-бутил-3-(5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (421,8 мг, 0,765 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 4 М НСl в диоксане (4,0 мл, 4,0 М, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток сушили в вакууме, получая указанное в названии соединение в виде желтовато-коричневого порошка (459,2 мг, выход 123,1%).

Стадия F. (R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида. Часть (R)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида гидрохлорида (52 мг, 0,11 ммоль) очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (42,0 мг, выход 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{25}N_5O_3S$ , 451,5;  $m/z$  по результатам анализа: 452,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,17 (с, 1H), 8,62-8,80 (м, 2H), 8,38 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=7,07$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J=9,09$  Гц, 2H), 6,09 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 4,74 (срт,  $J=5,89$  Гц, 1H), 4,14-4,26 (м, 1H), 3,24-3,43 (м, 2H), 2,80-2,95 (м, 2H), 1,88-2,02 (м, 2H), 1,60-1,82 (м, 2H), 1,37 (д, 6H).

Пример 406. (R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида.

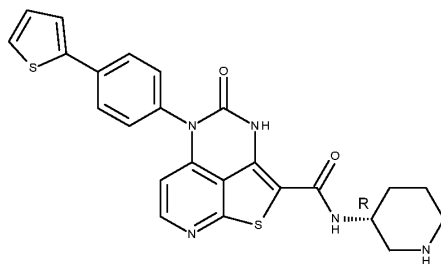


К раствору (R)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида (пример 405, 88,8 мг, 0,182 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли триэтиламин (76 мкл, 0,55 ммоль). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли пропионилхлорид (16 мкл, 0,18 ммоль) через микролитровый шприц и перемешивали полученный оранжевый раствор в воздухе на ледяной бане в течение 25 мин. Реакционную смесь распределяли между DCM (10 мл) и насыщенным водным  $NaHCO_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно  $EtOAc$  (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (41,5 мг, выход 44,9%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ , 507,6;  $m/z$  по результатам анализа: 508,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ , 1:1 смесь ротамеров):  $\delta$  10,18 (с, 0,5H), 10,12 (с, 0,5H), 8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=7,07$  Гц, 0,5H), 8,02 (д,  $J=7,58$  Гц, 0,5H), 7,34 (д,  $J=9,09$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J=9,09$  Гц, 2H), 6,01-6,05 (м, 1H), 4,70 (срт,  $J=5,98$  Гц, 1H), 4,33-4,50 (м, 0,5H), 4,19-4,27 (м, 0,5H), 3,70-3,95 (м, 2H), 2,86-3,02 (м, 1H), 2,53-2,68 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 2H), 1,87-1,97 (м, 1H), 1,35-1,80 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=6,06$  Гц, 6H), 1,01 (кв,  $J=7,07$  Гц, 3H).

Пример 407. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида.

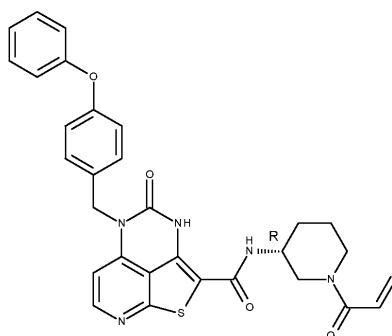


Указанное в названии соединение получали с применением стадии А-В в примере 397 с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_5O_2S_2$ , 475,6;  $m/z$  по результатам анализа: 476,25  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 8,46 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 3H), 7,13-7,19 (м, 1H), 6,43 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,22-4,35 (м, 1H), 3,55 (дд,  $J=12,4$ , 4,3 Гц, 1H), 3,37 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 2,91-3,03 (м, 2H), 2,04-2,17 (м, 2H), 1,70-1,93 (м, 2H).

Пример 408. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксибензил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамида.

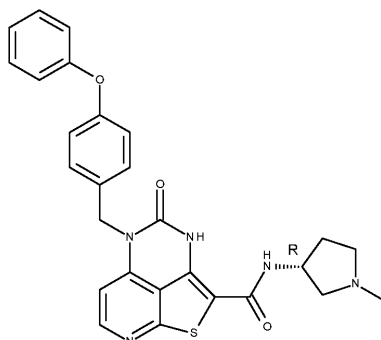




Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-I в примере 1 и с применением (4-феноксифенил)метанамина (промежуточное соединение 35) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,12 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,25-8,02 (м, 1H), 7,47-7,27 (м, 4H), 7,18-7,05 (м, 1H), 7,02-6,89 (м, 4H), 6,85-6,65 (м, 2H), 6,17-5,99 (м, 1H), 5,69-5,61 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,53-4,12 (м, 1H), 4,07-3,88 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,1-2,90 (м, 1H), 2,85-2,58 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,69-1,54 (м, 1H), 1,50-1,33 (м, 1H).

Пример 409. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

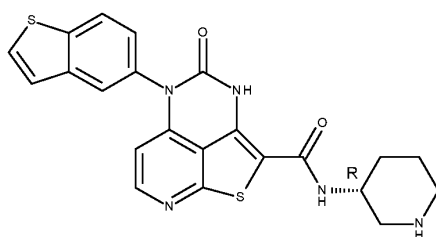


Стадия А. (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-II в примере 1 и с применением (4-феноксифенил)метанамина (промежуточное соединение 35) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (90 мг, 0,43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 4H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,90-6,84 (м, 4H), 6,72 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 3,63-3,37 (м, 3H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,58-2,32 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H).

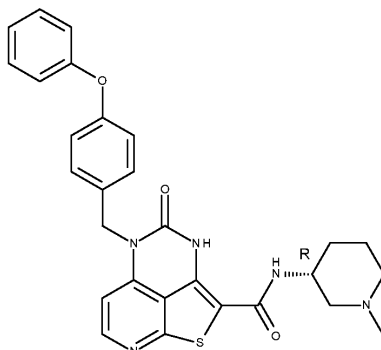
Пример 410. (R)-5-(Бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-В в примере 404 с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$ , 449,6;  $m/z$  по результатам анализа: 450,25  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 8,40 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,29 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,24-4,35 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 3,37 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 2,91-3,04 (м, 2H), 2,04-2,16 (м, 2H), 1,71-1,93 (м, 2H).

Пример 411. (R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксипензил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

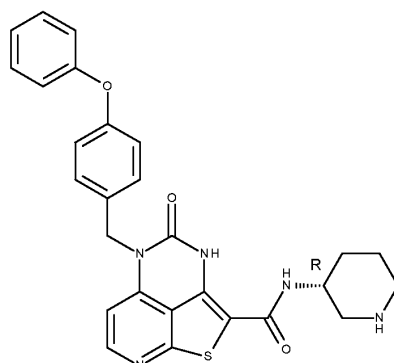


Стадия А. (R)-4-оксо-5-(4-феноксипензил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-Н в примере 1 и с применением (4-феноксифенил)метанамина (промежуточное соединение 35) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксипензил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-4-оксо-5-(4-феноксипензил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (73 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли формальдегид (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (61 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (54 мг, выход 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,40-7,24 (м, 4H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,95-6,85 (м, 4H), 6,75 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,37-4,18 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H).

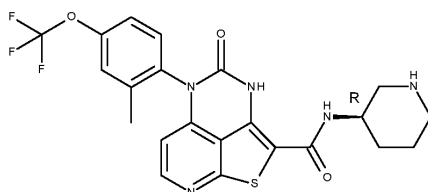
Пример 412. (R)-4-Оксо-5-(4-феноксипензил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадии А в примере 411 с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,97-6,88 (м, 4H), 6,71 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,18-4,02 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,84-2,64 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 2H).

Пример 413. (R)-5-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)анилино]бензонитрил. В 10-20-мл микроволновую пробирку последовательно добавляли 2-хлор-4-иодгонионитрил (300 мг, 1,14 ммоль), 2-метил-4-(трифторметокси)анилин (217 мг, 1,14 ммоль), ацетат палладия (II) (5,0 мг, 0,023 ммоль), бис (2-дифенилфосфинофенил) эфир (18 мг, 0,034 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (518 мг, 1,60 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и трехкратно наполняли аргоном и добавляли диоксан (2,2 мл). Пробирку вакуумировали и повторно однократно заполняли аргоном. Суспензию нагревали в течение 5 мин на масляной бане на  $50^\circ\text{C}$  под аргоновой иглой, а затем иглу извлекали и герметизированную пробирку нагревали в течение 30 мин на масляной бане на  $150^\circ\text{C}$ . Неочищенный продукт использовали непосредственно в следующей реакции (372 мг).

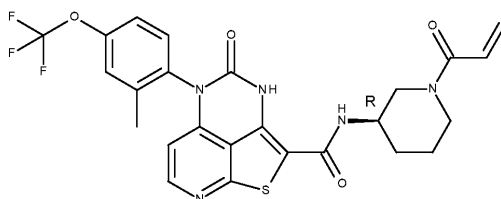
Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(3-амино-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В герметичную пробирку, содержащую 2-хлор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)анилин]бензонитрил (372 мг, 1,14 ммоль), добавляли 0,5 М раствор трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 22) (2,72 мл, 1,36 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь нагревали в загерметизированной пробирке на  $150^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и применяли непосредственно в следующей реакции (642 мг).

Стадия С. (R)-трет-бутил 3-(5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К неочищенной реакционной смеси, содержащей (R)-трет-бутил 3-(3-амино-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)тиено[2,3-б]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (642 мг, 1,14 ммоль) добавляли CDI (0,745 г, 4,60 ммоль). Пробирку герметизировали и вакуумировали емкость и повторно наполняли аргоном дважды. Смесь нагревали в течение 5 мин на масляной бане с температурой  $50^\circ\text{C}$  под аргоновой иглой, затем удаляли иглу для ввода аргона и смесь нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали водную фазу  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл) и промывали объединенные органические экстракты 1 М водной  $\text{HCl}$  (50 мл), а затем насыщенным водным  $\text{NaCl}$  (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (452,4 мг, выход 67,37%).

Стадия D. (R)-5-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. К раствору (R)-трет-бутил-3-(5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (437 мг, 0,738 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (53,4 мг, выход 11,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 491,5;  $m/z$  по результатам анализа: 492,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH}$ ) сдвиг 8,36 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,35 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 6,06 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 4,27 (тт,  $J=3,85, 10,80$  Гц, 1H), 3,54 (дд,  $J=4,04, 12,63$  Гц, 1H), 3,32-3,41 (м, 1H), 2,88-3,02 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,03-2,15 (м, 2H), 1,67-1,94 (м, 2H), 1,24-1,45 (м, 1H).

Пример 414. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

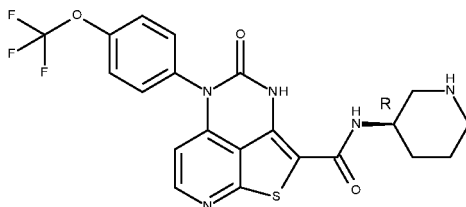


К раствору (R)-5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 413, 150 мг, 0,30 ммоль) в  $\text{DCM}$  (2 мл) добавляли триэтиламин (125 мкл, 0,900 ммоль) и охлаждали на бане со льдом и водой, добавляли акрилоил хлорид (24 мкл, 0,30 ммоль) по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере воздуха при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между  $\text{DCM}$  (10 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно  $\text{EtOAc}$  (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Оста-

ток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (67,2 мг, выход 41,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$ , 545,5;  $m/z$  по результатам анализа: 546,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 6,74-6,86 (м, 1H), 6,21 (дд,  $J=3,03, 16,67$  Гц, 1H), 6,03 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,70-5,78 (м, 1H), 4,50-4,59 (м, 0,5H), 4,31 (д,  $J=12,63$  Гц, 0,5H), 4,18 (д,  $J=14,65$  Гц, 0,5H), 3,90-4,05 (м, 1,5H), 3,11-3,25 (м, 1H), 2,83-2,99 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,03-2,13 (м, 1H), 1,88 (дт,  $J=3,60, 13,52$  Гц, 1H), 1,50-1,84 (м, 2H).

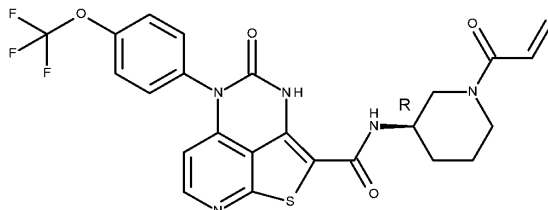
Пример 415. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 413 на стадиях А-D, применяя 4-(трифторметокси)анилин вместо 2-метил-4-(трифторметокси)анилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$ , 477,5;  $m/z$  по результатам анализа: 478,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH):  $\delta$  8,35 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,51-7,62 (м, 4H), 6,18 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 4,27 (тт,  $J=4,04, 10,86$  Гц, 1H), 3,53 (дд,  $J=4,04, 12,13$  Гц, 1H), 3,36 (д,  $J=12,63$  Гц, 1H), 2,89-3,02 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H), 1,69-1,93 (м, 2H), 1,25-1,45 (м, 1H).

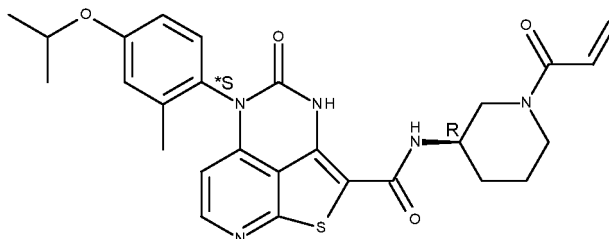
Пример 416. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 415, 77 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1 мл) и триэтиламина (62 мкл, 0,45 ммоль) охлаждали на бане с ледяной водой и к нему добавляли акрилоил хлорид (12 мкл, 0,15 ммоль) по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере воздуха при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (10 мл) и насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно  $EtOAc$  (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (25,4 мг, выход 31,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$ , 531,5;  $m/z$  по результатам анализа: 532,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,50-7,56 (м, 2H), 6,73-6,86 (м, 1H), 6,21 (дд,  $J=3,54, 16,67$  Гц, 1H), 6,15 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,74 (т,  $J=8,84$  Гц, 1H), 4,51-4,60 (м, 0,5H), 4,31 (д,  $J=12,13$  Гц, 0,5H), 4,14-4,22 (м, 0,5H), 3,91-4,05 (м, 1,5H), 3,10-3,23 (м, 1H), 2,82-2,99 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 1H), 1,88 (дт,  $J=3,66, 13,39$  Гц, 1H), 1,50-1,83 (м, 2H).

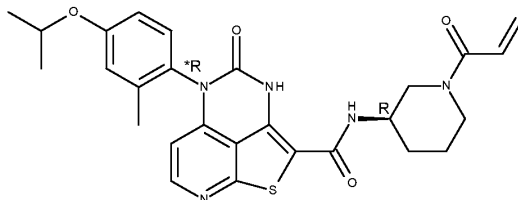
Пример 417. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных на стадиях А-D в примере 33 (в том числе Способ А разрешения хиральных соединений после стадии F в примере 1 для получения атропоизомера  $^*S$ ) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ , 519,6;  $m/z$  по результатам анализа: 520,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,53 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=2,53, 8,59 Гц, 1H), 6,74-6,86 (м, 1H), 6,21 (дд, J=3,03, 16,67 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,56 Гц, 1H), 5,74 (т, J=8,34 Гц, 1H), 4,67 (срт, J=6,06 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=2,78, 13,39 Гц, 0,5H), 4,31 (д, J=13,14 Гц, 0,5H), 4,13-4,16 (м, 0,5H), 3,90-4,07 (м, 1,5H), 3,10-3,24 (м, 1H), 2,83-3,00 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,02-2,11 (м, 1H), 1,88 (дт, J=3,66, 13,39 Гц, 1H), 1,48-1,82 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,06 Гц, 6H).

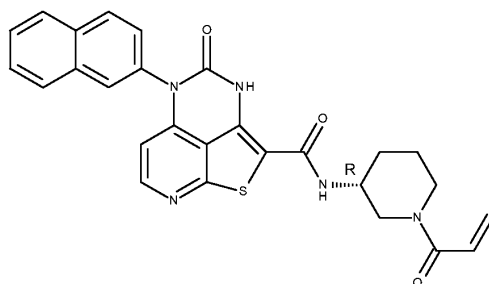
Пример 418. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным для стадий А-Д в примере 33 (в том числе Способ А разрешения хиральных соединений после стадии F в примере 1 для получения атропоизомера <sup>\*</sup>R промежуточного соединения) с получением указанного в названии соединения. Абсолютную стереохимическую конфигурацию указанного в названии соединения подтверждали посредством рентгенографического анализа после со-кристаллизации с белком ВТК. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 519,6; m/z по результатам анализа: 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,03 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=2,53, 8,59 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=6,57, 10,48, 16,80 Гц, 1H), 6,21 (д, J=16,67 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,56 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=4,55, 10,61 Гц, 1H), 4,67 (срт, J=6,06 Гц, 1H), 4,49-4,59 (м, 0,5H), 4,25-4,37 (м, 0,5H), 4,14-4,23 (м, 0,5H), 3,89-4,05 (м, 1,5H), 3,11-3,23 (м, 1H), 2,83-2,98 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,88 (дт, J=3,66, 13,39 Гц, 1H), 1,49-1,82 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,06 Гц, 6H).

Пример 419. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(нафтаден-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



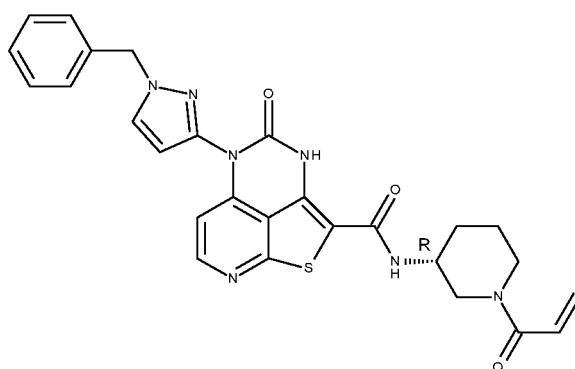
Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(нафтаден-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 10-мл микроволновую пробирку Biotage с мешальником добавляли 2-аминонафтаден (217,3 мг, 1,518 ммоль), 2-хлор-4-иодтонинитрил (398,9 мг, 1,508 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,2 мг, 0,032 ммоль), DPEPhos (25,4 мг, 0,0472 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (696 мг, 2,14 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (3 мл), вакуумировали /промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, обрабатывали с помощью трет-бутил (3R)-3[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (2,35 мл, 0,65 М, 1,53 ммоль) с помощью шприца, вакуумировали/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (974,4 мг, 6,009 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали/промывали аргоном 4X и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем разбавляли реакционную смесь с помощью EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты/раствора соли (2×8 мл) и 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл). Прозрачную янтарную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде оранжево-желтой пены (539 мг, выход 65,7%).

Стадия С. (R)-5-(Нафтаден-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(нафтаден-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (534 мг, 0,982 ммоль) в диоксане (4,9 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 12,4 мл, 49,2 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в комнате температура в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения в виде желто-бежевого порошка (538,2 мг, выход 100,2%).

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(нафтален-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(нафтален-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (99,7 мг, 0,182 ммоль) в DCM (1,25 мл) и MeOH (0,3 мл) обрабатывали триэтиламин (76 мкл, 0,55 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере воздуха и перемешивали полученный гомогенный оранжевый раствор при 0°C при положительном давлении аргона, при этом добавляли по каплям акрилоилхлорид (14,8 мкл, 0,182 ммоль) в течение 50 с. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем гасили с помощью 1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM (1×5 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого порошка (27,5 мг, 24,7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 497,2; m/z по результатам анализа: 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8,30 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,09 Гц, 1H), 7,94-8,04 (м, 3H), 7,56-7,66 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,58 Гц, 1H), 6,80 (ддд, J=7,07, 10,36, 16,93 Гц, 1H), 6,14-6,26 (м, 1H), 6,14-6,26 (м, 1H), 5,70-5,77 (м, 1H), 4,27-4,60 (м, 1H), 3,93-4,23 (м, 2H), 3,12-3,26 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 1H), 2,04-2,12 (м, 1H), 1,84-1,93 (м, 1H), 1,67-1,81 (м, 1H), 1,53-1,64 (м, 1H).

Пример 420. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешалником добавляли 1-бензил-1H-пиразол-3-амин (132,7 мг, 0,766 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (201 мг, 0,760 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,7 мг, 0,017 ммоль), DPEPhos (12,5 мг, 0,0232 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (344 мг, 1,06 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (1,52 мл), эвакуировали/промывали аргоном 4X и перемешивали при 150°C под аргоном в течение 30. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали с помощью шприца трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (1,2 мл, 0,65 М, 0,78 ммоль) вакуумировали/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали твердым CDI (492,6 мг, 3,038 ммоль) одной порцией в атмосфере воздуха, повторно герметизировали и вакуумировали/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали 0,5 М лимонной кислотой/солевы раствором (2×8 мл) и 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха.

Реакционную смесь очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде оранжево-желтой пены (256,6 мг, выход 58,85%).

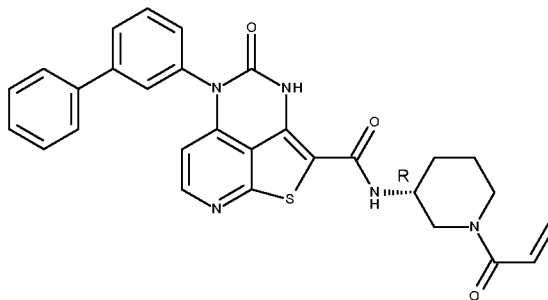
Стадия В. (R)-5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (251,9 мг, 0,4390 ммоль) в диоксане (2,2 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 2,8 мл, 11 ммоль) одной порцией при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде желто-бежевого порошка (253,1 мг, выход 100,8%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (90,9 мг, 0,159 ммоль) в DCM (1,05 мл) обрабатывали триэтиламин (66 мкл, 0,48 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере воздуха и раствор перемешивали при 0°C при положительном давлении аргона, при этом добавляя по каплям акрилоил хлорид (13 мкл, 0,16 ммоль) добавляли в течение 50 с, и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакцию гасили 1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 мл) и экстрагировали DCM (1×5 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ и нейтрализовали объединенные фракции несколькими каплями 1 М NaHCO<sub>3</sub> до pH >8 и концен-

трировали досуха. Остаток разделяли между водой (2 мл) и DCM (4 мл) и высушивали органический слой над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтой пленки (24,5 мг, выход 29,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ , 527,2;  $m/z$  по результатам анализа: 528,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,46 (уш с, 1H), 8,36 (д,  $J=5,93$  Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28-7,43 (м, 5H), 6,53-6,71 (м, 1H), 6,27-6,45 (м, 3H), 5,69-5,90 (м, 1H), 5,52-5,69 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,84-4,26 (м, 3H), 3,42-3,80 (м, 1H), 3,18-3,40 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 1,63-1,86 (м, 3H).

Пример 421. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешалником добавляли 3-аминобифенил (370,5 мг, 2,189 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (578 мг, 2,186 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9,6 мг, 0,043 ммоль), DPEPPhos (36,1 мг, 0,0671 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (988 мг, 3,03 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (4,35 мл), вакуумировали/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) в диоксане (4,05 мл, 0,65 М, 2,63 ммоль) через шприц, вакуумировали/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали твердым CDI (1,409 г, 8,689 ммоль) одной порцией в атмосфере воздуха, повторно закрывали и вакуумировали/промывали аргоном 4X и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и промывали 0,5 М лимонной кислотой/солевым раствором (2×8 мл) и 2 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1×5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха.

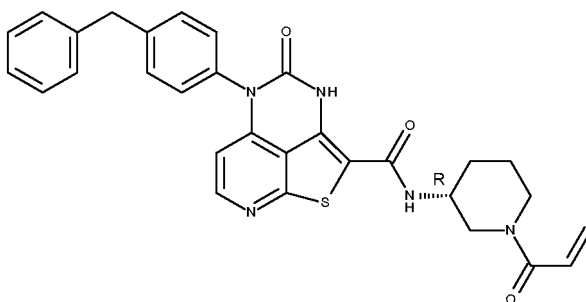
Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бежевой пены (289 мг, выход 23,2%).

Стадия В. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (283,8 мг, 0,498 ммоль) в диоксане (2,5 мл) обрабатывали  $\text{HCl}$  (3,97 М в диоксане, 6,3 мл, 25 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения в виде бежевого порошка (290,4 мг, выход 102,7%).

Стадия С. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (99,94 мг, 0,176 ммоль) в DCM (1,2 мл) обрабатывали триэтиламино (73 мкл, 0,53 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере воздуха и полученный раствор перемешивали при 0°C при положительном давлении аргона, при этом добавляли по каплям по 50 мкл акрилоилхлорид (14,3 мкл, 0,176 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и гасили 1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (3 мл) и экстрагировали DCM (1×5 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (23,8 мг, выход 21,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 523,2;  $m/z$  по результатам анализа: 524,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 7,62-7,77 (м, 4H), 7,32-7,50 (м, 1H), 7,32-7,50 (м, 1H), 7,32-7,50 (м, 2H), 6,80 (ддд,  $J=6,06, 10,61, 16,67$  Гц, 1H), 6,17-6,24 (м, 2H), 5,70-5,75 (м, 1H), 4,25-4,59 (м, 1H), 3,90-4,23 (м, 2H), 3,19 (уш дд,  $J=9,35, 12,88$  Гц, 1H), 2,82-2,98 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 1H), 1,87 (тд,  $J=3,66, 13,39$  Гц, 1H), 1,68-1,81 (м, 1H), 1,53-1,63 (м,  $J=8,60$  Гц, 1H).

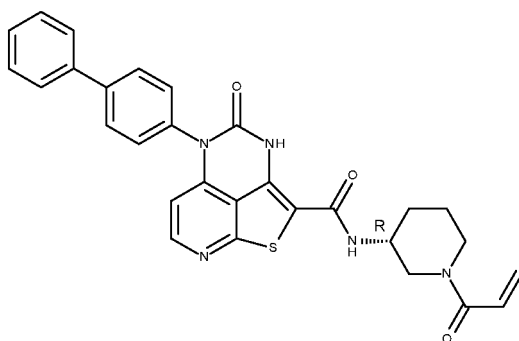
Пример 422. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-С в примере 421 и с применением 4-бензиланилина вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ , 537,2;  $m/z$  по результатам анализа: 538,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,46 (уш с, 1H), 8,32 (уш д,  $J=4,55$  Гц, 1H), 7,31-7,41 (м, 4H), 7,22-7,25 (м, 4H), 6,57-6,68 (м, 1H), 6,21-6,48 (м, 2H), 6,11 (уш с, 1H), 5,70-5,80 (м, 1H), 5,56 (уш с, 1H), 3,94-4,10 (м, 4H), 3,28-3,78 (м, 3H), 2,04 (уш д,  $J=14,15$  Гц, 1H), 1,95 (уш с, 1H), 1,69 (уш с, 2H).

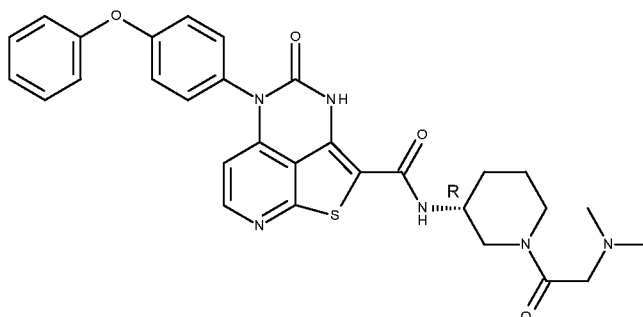
Пример 423. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-С в примере 421, и с применением 4-аминобифенила вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_3S$ , 523,2;  $m/z$  по результатам анализа: 524,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOH-d_4$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,44-7,57 (м, 4H), 7,35-7,44 (м, 1H), 6,73-6,88 (м, 1H), 6,25 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 6,21 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 5,70-5,80 (м, 1H), 4,60-4,27 (м, 1H), 4,17-4,03 (м, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,09-3,24 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,06 (уш. с, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 1,74 (уш. с, 1H), 1,60 (уш. с, 1H).

Пример 424. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил-(3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 100 мл колбу, содержащую 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40, 1,046 г, 2,479 ммоль) в THF (10 мл), добавляли при помешивании триэтиламин (10,0 мл, 123 ммоль), (R)-1-Вос-3-аминопиперидин (768 мг, 3,72 ммоль) и THF (10 мл) и перемешивали в течение 15 ч. Реакцию гасили путем выливания в делительную воронку, содержащую насыщенный водный  $NaHCO_3$ , и экстрагировали в эфир и высушивали над безводным  $MgSO_4$ . Смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения в виде темно-красного твердого вещества (1,26 г, выход 86,8%).

Стадия В. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-

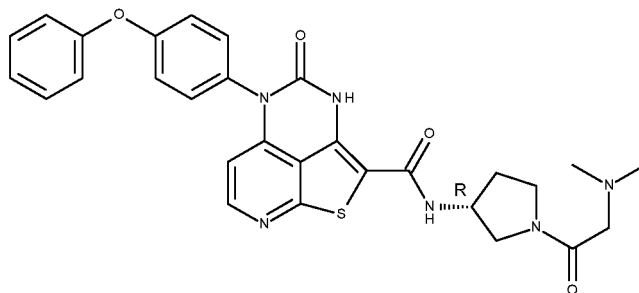


дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В высушенную в печи микроволновую пробирку добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) (113 мг, 0,216 ммоль), N,N-диметилглицин (44,9 мг, 0,435 ммоль), THF (3 мл), HATU (168 мг, 0,442 ммоль) и триэтиламин (2,0 мл, 14 ммоль) и закрывали и нагревали в микроволновой печи в течение 30 с. при 100°C.

Реакционную смесь концентрировали досуха и фильтровали через шприцевой фильтр. Остаток очищали методом HPLC с получением указанного в названии соединения (36,3 г, 29,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 570,7; m/z по результатам анализа: 571,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,52 (с, 0Н), 8,34-8,23 (м, 1Н), 7,48-7,34 (м, 4Н), 7,24-7,07 (м, 5Н), 6,21-6,13 (м, 1Н), 4,54-3,64 (м, 5Н), 3,20-3,06 (м, 1Н), 3,06-2,84 (м, 1Н), 2,68-2,55 (м, 6Н), 2,15-1,97 (м, 1Н), 1,97-1,48 (м, 3Н).

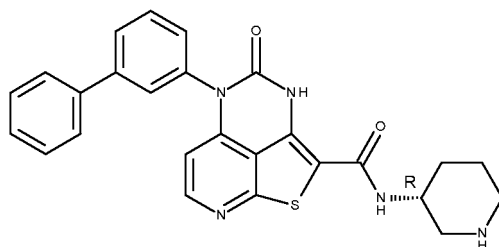
Пример 425. (R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-С в примере 424 с применением (R)-1-Вос-3-аминопирролидин и DIEA вместо (R)-1-Вос-3-аминопиперидина и триэтиламина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 556,6; m/z по результатам анализа: 557,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45-8,32 (м, 1Н), 7,44-7,33 (м, 2Н), 7,33-7,25 (м, 1Н), 7,24-7,08 (м, 5Н), 6,27 (дд, J=29,7, 6,7 Гц, 1Н), 6,20-6,10 (м, 1Н), 4,72-4,60 (м, 1Н), 3,86-3,53 (м, 4Н), 3,40 (дд, J=14,4, 8,6 Гц, 1Н), 3,16 (дд, J=46,1, 14,4 Гц, 1Н), 2,56-2,48 (м, 6Н), 2,43-2,14 (м, 1Н), 2,09-1,91 (м, 0Н).

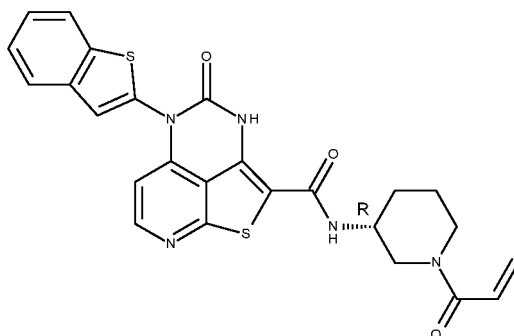
Пример 426. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным в стадиях А-В в примере 421. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 469,2; m/z по результатам анализа: 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 95:5 CDCl<sub>3</sub>/MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1 Н), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,46 (т, J=7,3 Гц, 2Н), 7,36-7,42 (м, 1Н), 7,30-7,35 (м, 1Н), 6,18 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 4,11 (дт, J=7,1, 3,5 Гц, 1Н), 3,12 (дд, J=12,4, 3,3 Гц, 1Н), 2,83-2,91 (м, 1 Н), 2,66-2,82 (м, 2 Н), 1,92 (тд, J=8,1, 4,0 Гц, 1 Н), 1,65-1,85 (м, 2 Н), 1,60 (тд, J=8,6, 4,0 Гц, 1Н)

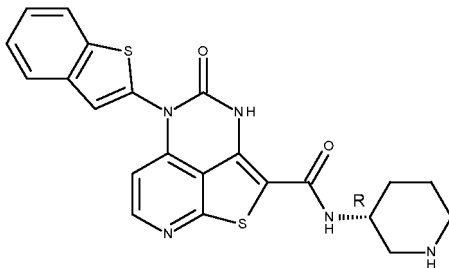
Пример 427. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-С в примере 421 с применением бензо[*b*]тиофен-2-амина вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}N_5O_3S_2$ , 503,1;  $m/z$  по результатам анализа: 504,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,59 (уш. с, 1H), 8,31-8,45 (м, 1H), 7,75-7,90 (м, 2H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,54-6,71 (м, 1H), 6,41 (уш. с, 2H), 6,31 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 5,65-5,82 (м, 1H), 4,13 (уш. с, 1H), 4,02 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,80 (уш. с, 1H), 3,55 (уш. с, 1H), 3,29 (уш. с, 1H), 2,05 (уш. с, 1H), 1,98 (уш. с, 1H), 1,60-1,71 (м, 1H).

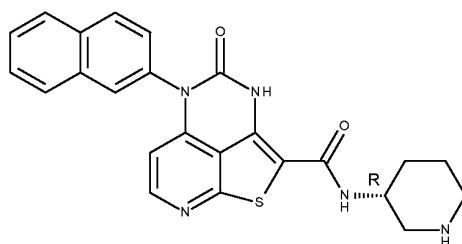
Пример 428. (R)-5-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-В в примере 421 с применением бензо[*b*]тиофен-2-амина вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$ , 449,1;  $m/z$  по результатам анализа: 450,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOH-d_4$ ):  $\delta$  8,19 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,82-7,93 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 6,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,10-4,24 (м, 1H), 3,06-3,16 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 2H), 1,91-2,10 (м, 2H), 1,66-1,83 (м, 2H), 1,24-1,44 (м, 1H).

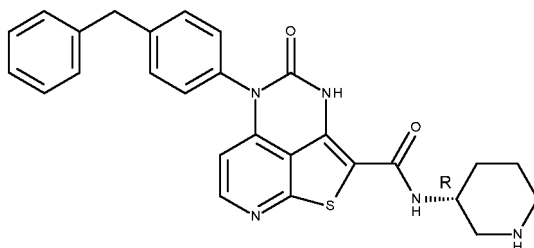
Пример 429. (R)-5-(Нафтален-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-В в примере 421, с применением 2-аминонафталена вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_5O_2S$ , 443,1;  $m/z$  по результатам анализа: 444,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOH-d_4$ ):  $\delta$  8,47 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J=9,09$  Гц, 1H), 8,01-8,07 (м, 2H), 7,98 (д,  $J=7,58$  Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 7,52 (дд,  $J=2,02$ , 8,59 Гц, 1H), 6,43 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 2,96-3,05 (м, 2H), 2,05-2,16 (м, 2H), 1,74-1,93 (м, 2H).

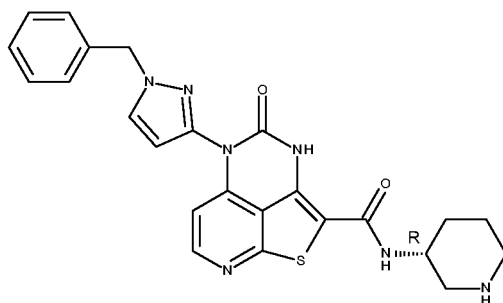
Пример 430. (R)-5-(4-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-В в примере 421, с применением 4-бензиланилина вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_7O_2S$ , 483,2;  $m/z$  по результатам анализа: 484,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOH-d_4$ ):  $\delta$  8,45 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 7,46-7,53 (м,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,34-7,40 (м,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,24-7,34 (м, 4H), 7,17-7,24 (м, 1H), 6,37 (д,  $J=6,06$  Гц, 1H), 4,23-4,34 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,54 (дд,  $J=4,29$ , 11,87 Гц, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,92-3,03 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 1,70-1,92 (м, 2H).

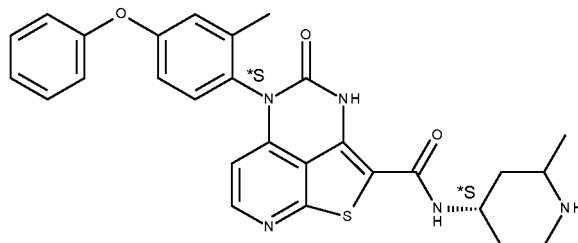
Пример 431. (R)-5-(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным на стадиях А-В в примере 421, с применением 1-бензил-1Н-пиразол-3-амин вместо 3-аминобифенила на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_7O_2S$ , 473,2;  $m/z$  по результатам анализа: 474,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  8,53 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 7,28-7,41 (м, 5H), 6,60 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 6,50 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,23-4,35 (м, 1H), 3,53 (дд,  $J=4,04, 12,13$  Гц, 1H), 3,32-3,39 (м, 1H), 2,93-3,04 (м, 2H), 2,04-2,13 (м, 2H), 1,71-1,93 (м, 2H).

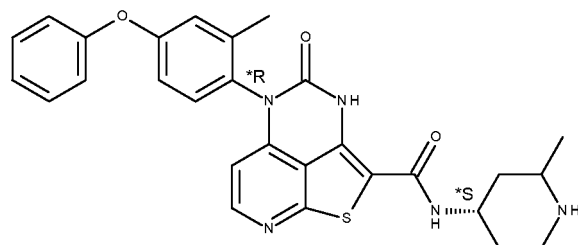
Пример 432. 5-( $^*S$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4 $^*S$ )-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 258, 841,57 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55%  $CO_2$ , 45%  $iPrOH$  (0,3%  $iPrNH_2$ )) и проводили вторую очистку посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S) 5 мкм 250×21,1 мм, подвижная фаза: 45%  $CO_2$ , 55% MeOH (0,3%  $iPrNH_2$ )) с получением указанного в названии соединения (в виде  $^*S$ -атропоизомера; 15 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 513,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  8,35 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,22-6,91 (м, 6H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,58 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,39-2,68 (м, 3H), 2,18-1,96 (м, 6H), 1,47-1,20 (м, 2H), 1,13-1,00 (м, 3H).

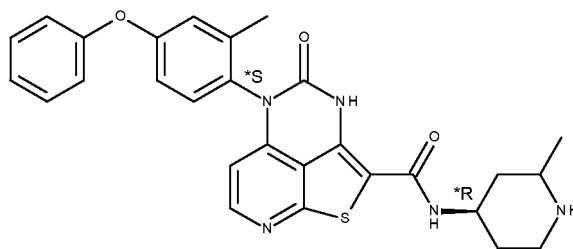
Пример 433. 5-( $^*R$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4 $^*S$ )-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 258, 841,57 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55%  $CO_2$ , 45%  $iPrOH$  (0,3%  $iPrNH_2$ )) и проводили вторую очистку посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S) 5 мкм 250×21,1 мм, подвижная фаза: 45%  $CO_2$ , 55% MeOH (0,3%  $iPrNH_2$ )) с получением указанного в названии соединения (в виде  $^*R$ -атропоизомера; 17 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 513,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,48-7,33 (м, 2H), 7,23-6,93 (м, 7H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,52-5,41 (м, 1H), 4,08-3,95 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,92-2,75 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,44-1,32 (м, 1H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,14-1,03 (м, 4H).

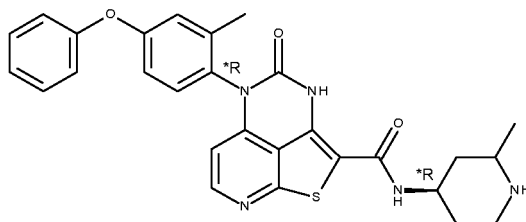
Пример 434. 5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*\*R*)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 258) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% iPrOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) с получением указанного в названии соединения (в виде *\*S*-атропоизомера). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 513,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (с, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,23-6,89 (м, 6H), 6,16 (с, 1H), 6,01 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,21-4,04 (м, 1H), 3,41-3,20 (м, 1H), 3,03-2,78 (м, 2H), 2,13 (с, 4H), 1,69 (с, 1H), 1,46-1,22 (м, 7H).

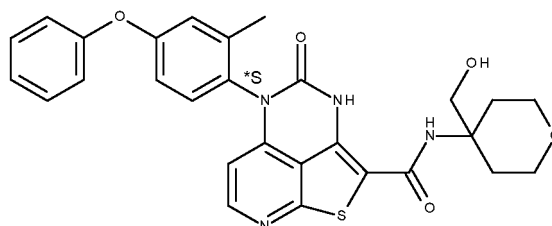
Пример 435. 5-(*\*R*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*\*R*)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 258, 841,57) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% iPrOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) с получением указанного в названии соединения (в виде *\*R*-атропоизомера; 12 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 513,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 8,31 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,99 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 5,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,38 (д, J=24,9 Гц, 1H), 3,10 (с, 1H), 2,21 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,95 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,54 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,25 (с, 2H).

Пример 436. N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



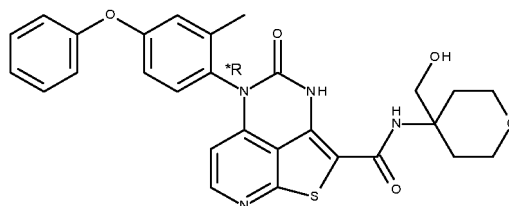
Стадия А. N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением (4-аминотетрагидропиран-4-ил)метанола вместо трет-бутил (3*R*,5*R*)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (869 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде *\*S*-атропоизомера; 17 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, 530,6; m/z по результатам анализа: 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,65 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,03-6,92 (м, 2H), 6,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,99 (д, J=11,7 Гц, 1H),

3,87-3,76 (м, 3H), 3,76-3,67 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 5H), 1,95-1,81 (м, 2H).

Пример 437. N-(4-(Гидроксиетил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

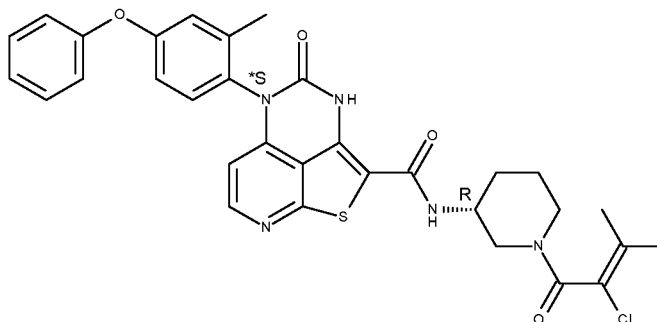


Стадия А. N-(4-(Гидроксиетил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением (4-аминотетрагидропиран-4-ил)метанола вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. N-(4-(Гидроксиетил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку N-(4-(гидроксиетил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (869 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде <sup>\*</sup>R-атропоизомера; 19 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, 530,6; m/z по результатам анализа: 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 9,59 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 3H), 3,71 (ддт, J=12,3, 9,3, 3,2 Гц, 2H), 2,13-2,10 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,23-1,19 (м, 2H).

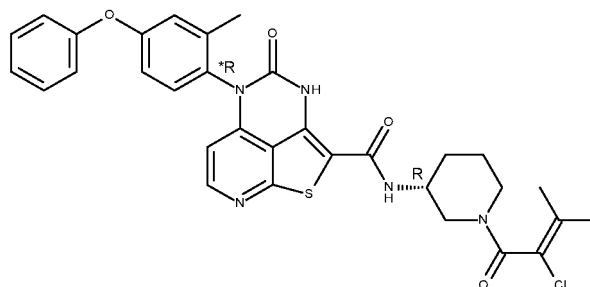
Пример 438. (R)-N-(1-(2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R)-N-(1-(2-хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 260) посредством хиральной СКЖХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH) с получением указанного в названии соединения (в виде <sup>\*</sup>S-атропоизомера; 39 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 616,1; m/z по результатам анализа: 615,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 9,50 (с, 1H), 8,48-8,27 (м, 1H), 7,48-7,33 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 6,06-5,99 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 1H), 4,01-3,81 (м, 1H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 2,14 (с, 4H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 4H), 1,78-1,63 (м, 2H).

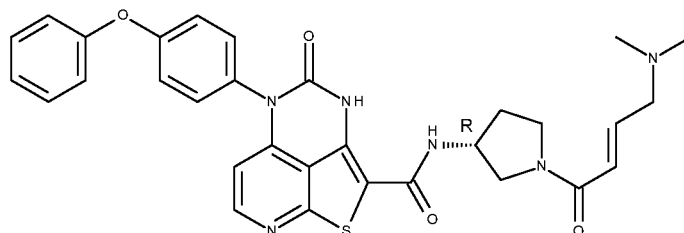
Пример 439. (R)-N-(1-(2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R)-N-(1-(2-хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 260) посредством хиральной СКЖХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*R-атропоизомера; 39 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 616,1; m/z по результатам анализа: 615,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,51 (с, 1H), 8,47-8,25 (м, 1H), 7,51-7,32 (м, 2H), 7,24-6,91 (м, 6H), 6,22-5,82 (м, 2H), 4,28-4,06 (м, 1H), 3,97-3,64 (м, 2H), 3,57-3,23 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 3H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,92-1,90 (м, 3H), 1,88-1,84 (м, 3H), 1,81-1,63 (м, 2H).

Пример 440. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

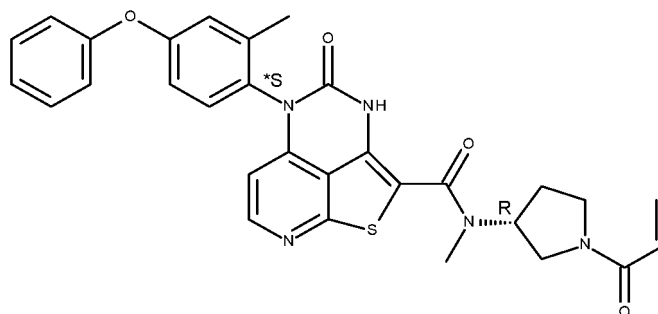


В небольшую, высушенную в микроволновой печи пробирку в атмосфере Ar добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 911, 200 мг, 0,424 ммоль), гидрохлорид транс-4-диметиламинохроновой кислоты (151,3 мг, 0,9140 ммоль), THF (6 мл), NATU (481,3 мг, 1,266 ммоль) и триэтиламина (0,8 мл, 6 ммоль), пробирку закрывали и нагревали в микроволновой печи в течение 30 с при 100°C.

Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (65 мг, выход 26%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 582,7; m/z по результатам анализа: 583,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49-8,24 (м, 2H), 7,56-7,36 (м, 4H), 7,29-7,05 (м, 6H), 6,75-6,54 (м, 1H), 6,50-6,31 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,62-4,34 (м, 1H), 3,95-3,56 (м, 4H), 3,18-3,01 (м, 2H), 2,29-1,84 (м, 8H).

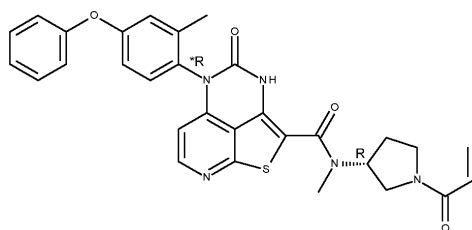
Пример 441. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 137, 907 мг) посредством хиральной СКЖХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*S-атропоизомера; 30 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 553,6; m/z по результатам анализа: 553,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,79 (с, 1H), 8,51-8,24 (м, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,24-7,04 (м, 4H), 7,06-6,88 (м, 2H), 6,54-6,36 (м, 2H), 6,11-5,97 (м, 1H), 5,80-5,66 (м, 1H), 5,37-5,16 (м, 1H), 4,08-3,73 (м, 2H), 3,72-3,40 (м, 2H), 3,24 (д, J=16,6 Гц, 3H), 2,32 (с, 1H), 2,26-2,02 (м, 4H).

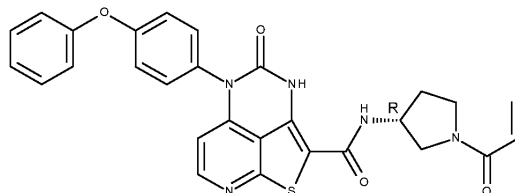
Пример 442. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 137, 907 мг) посредством хиральной СКЖХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде атропоизомера \*R; 29 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 553,6; m/z по результатам анализа: 553,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,80 (с, 1H), 8,43-8,29 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,24-7,07 (м, 4H), 7,05-6,90 (м, 2H), 6,51-6,33 (м, 2H), 6,13-5,95 (м, 1H), 5,83-5,63 (м, 1H), 5,36-5,17 (м, 1H), 4,02-3,73 (м, 2H), 3,73-3,44 (м, 2H), 3,25 (д, J=13,9 Гц, 3H), 2,39-2,16 (м, 2H), 2,13 (с, 3H).

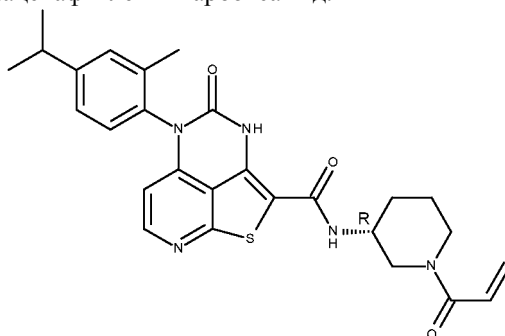
Пример 443. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением (R)-(+)-1-Вос-3-аминопирролидина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 525,6; m/z по результатам анализа: 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 3H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,68-6,56 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 1H), 6,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,79-5,72 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 0,5H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 0,5H), 2,40-2,23 (м, 1H), 2,21-2,06 (м, 1H).

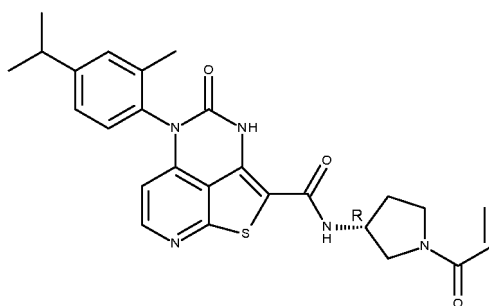
Пример 444. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-I в примере 1 и с применением 4-изопропил-2-метил-анилина (промежуточное соединение 7) вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 503,6; m/z по результатам анализа: 540,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,25 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,56-4,25 (м, 1H), 4,20-3,90 (м, 2H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,99-2,46 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,76-1,59 (м, 2H), 1,30-0,99 (м, 6H).

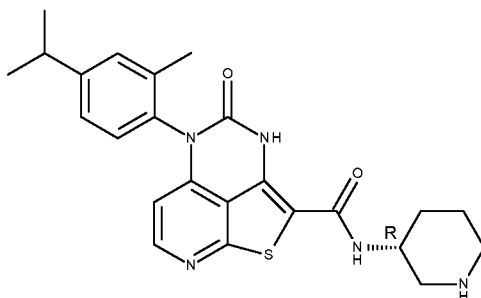
Пример 445. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии С-Г в примере 1 и с применением 4-изопропил-2-метил-анилина (промежуточное соединение 7) вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ , 489,6; m/z по результатам анализа: 490,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,25 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,67-6,52 (м, 1H), 6,31-6,21 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,03-3,66 (м, 3H), 3,61-3,48 (м, 1H), 3,00-2,64 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 3H), 2,08-1,65 (м, 1H), 1,30-0,96 (м, 6H).

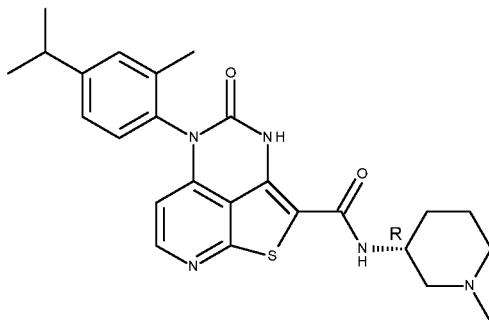
Пример 446. (R)-5-(4-Изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям С-Н в примере 1 и с применением бензофуран-7-ола (промежуточное соединение 8) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ , 449,6; m/z по результатам анализа: 450,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,28 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 4,55-4,25 (м, 1H), 3,85-3,50 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,00-2,49 (м, 3H), 2,17-2,10 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,30-0,96 (м, 6H).

Пример 447. (R)-5-(4-(Изопропил-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

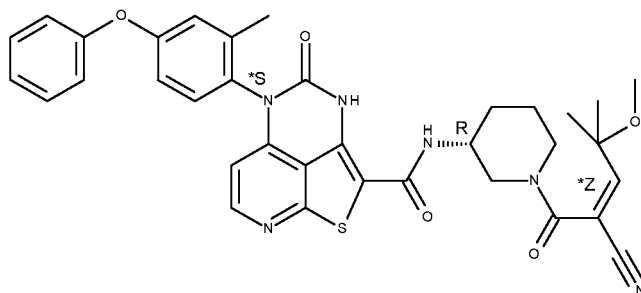


К раствору (R)-5-(4-изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 446, 40 мг, 0,089 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (1,0 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и  $NaBH(OAc)_3$  (40 мг, 0,19 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (35 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{29}N_5O_2S$ , 463,6; m/z по результатам анализа: 464,2  $[M+H]^+$ .



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,28 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 4,41-4,19 (м, 1H), 3,67-3,52 (м, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,74-2,43 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 3H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 2H), 1,30-0,96 (м, 6H).

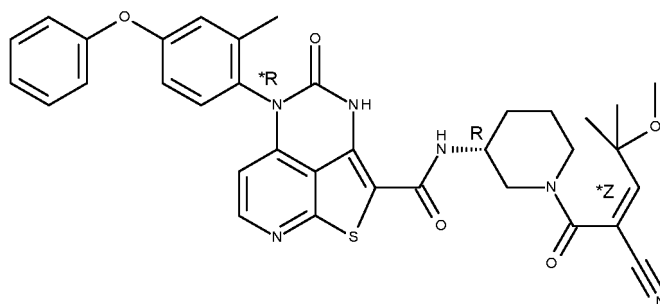
Пример 448. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,ZE)-N-(1-(2-циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 40; 55,5 мг) посредством хиральной СВХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50%  $\text{CO}_2$ , 50%  $\text{EtOH}$ ) и вторую очистку (25 мг из фракции 3, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25%  $\text{MeOH}$ ) с получением указанного в названии соединения (в виде  $^*S$ -атропоизомера и в виде  $^*Z$ -конфигурации; 7 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ , 650,8;  $m/z$  по результатам анализа: 650,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,51-8,24 (м, 1H), 7,49-7,35 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,25-6,92 (м, 5H), 6,73 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,15-5,94 (м, 1H), 4,69-4,27 (м, 1H), 4,20-3,74 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,21-2,72 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 3H), 1,95-1,70 (м, 2H), 1,44-1,28 (м, 8H), 1,15-0,70 (м, 1H).

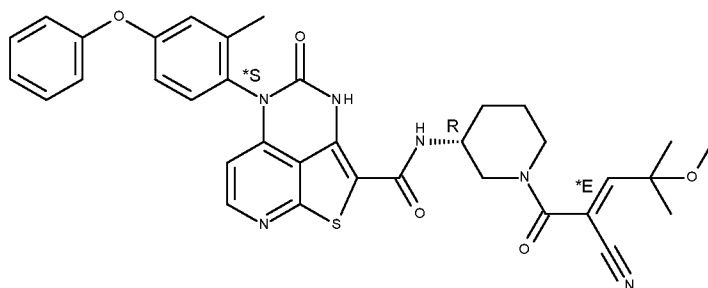
Пример 449. (R, $^*Z$ )-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 40; 55,5 мг) посредством хиральной СВХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50%  $\text{CO}_2$ , 50%  $\text{EtOH}$ ) и вторую очистку (25 мг из фракции 3, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25%  $\text{MeOH}$ ) с получением указанного в названии соединения (в виде  $^*R$ -атропоизомера и в виде  $^*Z$ -конфигурации; 16 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ , 650,8;  $m/z$  по результатам анализа: 650,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,32 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 1,38-1,34 (м, 1H), 6,98 (дд,  $J=8,6, 2,8$  Гц, 1H), 6,95-6,82 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,54-3,36 (м, 3H), 3,29-2,74 (м, 5H), 2,27-2,00 (м, 4H), 1,99-1,84 (м, 1H), 1,87-1,57 (м, 3H), 1,43 (с, 6H).

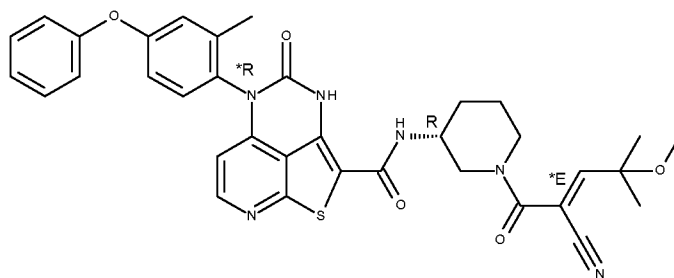
Пример 450. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 40; 55,5 мг) посредством хиральной СВХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% EtOH) и вторую очистку (25 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*E-атропоизомера и в виде \*E-конфигурации; 6 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 650,8; m/z по результатам анализа: 650,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39-8,28 (м, 1H), 7,51-6,66 (м, 9H), 6,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,63-3,68 (м, 3H), 3,30-3,06 (м, 4H), 3,01-2,64 (м, 1H), 2,23-2,01 (м, 3H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,83-1,51 (м, 2H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,40-1,29 (м, 5H).

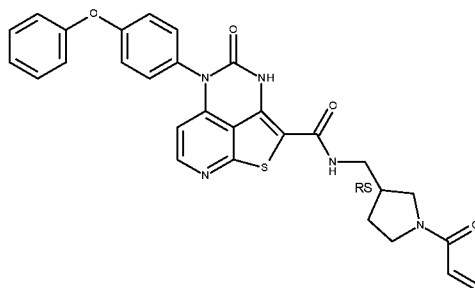
Пример 451. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 40; 55,5 мг) посредством хиральной СВХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% EtOH) и вторую очистку (25 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*R-атропоизомера и в виде \*E-конфигурации; 14 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 650,8; m/z по результатам анализа: 650,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,47-6,83 (м, 9H), 6,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,17-3,94 (м, 2H), 3,30-3,28 (м, 3H), 3,22-2,82 (м, 1H), 2,19-2,02 (м, 4H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,86-1,51 (м, 2H), 1,51-1,36 (м, 7H), 1,29 (с, 1H).

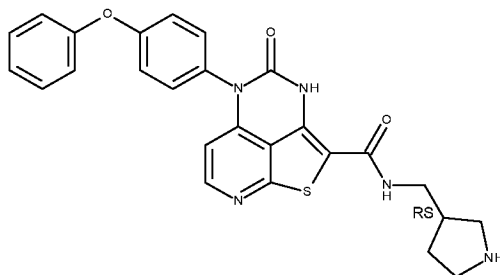
Пример 452. N-((1-Акрилоилпирролидин-3-ил)метил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 2-(аминометил)-1-*N*-Вос-пирролидина вместо трет-бутил (3*R*,5*R*)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 539,6; m/z по результатам анализа: 540,1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  9,51 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,21 (т,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,39 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,15 (ддд,  $J=20,2, 13,2, 7,5$  Гц, 5H), 6,60-6,39 (м, 2H), 6,10 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,78 (дд,  $J=9,5, 2,9$  Гц, 1H), 4,53 (тт,  $J=6,9, 3,4$  Гц, 1H), 3,73-3,58 (м, 3H), 3,40 (ддд,  $J=13,7, 10,1, 3,5$  Гц, 1H), 2,06 (ддт,  $J=18,9, 15,0, 7,5$  Гц, 4H), 1,85 (тд,  $J=6,0, 5, 6, 2,5$  Гц, 1H).

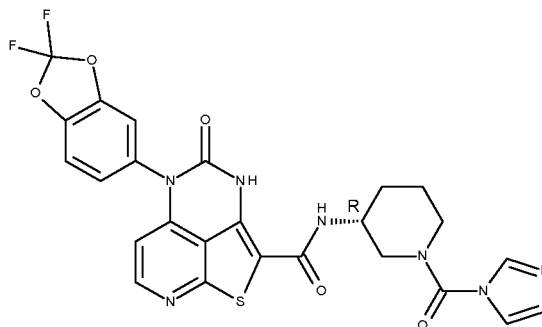
Пример 453. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-илметил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 2-(аминометил)-1-N-вос-пирролидина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 485,5;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  9,68 (с, 1H), 9,50 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,49 (дт,  $J=8,7, 2,9$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,32 (дт,  $J=8,6, 2,6$  Гц, 1H), 7,22-7,05 (м, 3H), 6,04 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,95 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,47 (д,  $J=19,5$  Гц, 2H), 3,34 (с, 1H), 3,28 (кв,  $J=10,4, 8,3$  Гц, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,14-1,94 (м, 2H).

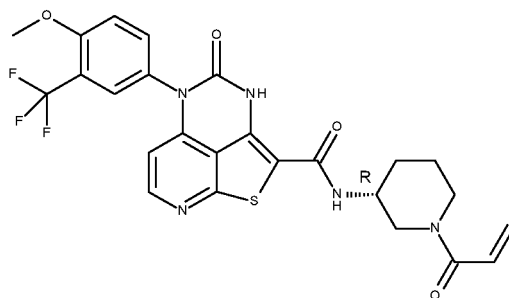
Пример 454. (R)-N-(1-(1H-Имидазол-1-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2,2-дифторобензо[d][1,3]диоксил-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В 40-мл микроволновую пробирку добавляли 2-хлор-4-иодникотинонитрил (1,451 г, 5,488 ммоль), бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (90 мг, 0,17 ммоль), ацетат палладия (II) (25 мг, 0,11 ммоль), карбонат цезия (2,503 г, 7,683 ммоль), 2,2-дифтор-5-аминобензодиоксол (1,0 г в 1,0 мл диоксана) и диоксан (10 мл) и продували потоком  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при  $150^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 22) (8,44 мл, 5,49 ммоль) и продували потоком  $\text{N}_2$  в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при  $150^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К смеси добавляли CDI (3,6 г, 22 ммоль) и нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали органическую фазу водой и раствором соли. Осадок отфильтровывали через целит. Органическую фазу над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фильтровали и концентрировали досуха. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью ВЭЖК с получением указанного в названии соединения (82,4 мг, выход 2,65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ , 567,5;  $m/z$  по результатам анализа: 568,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,16-8,06 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,80 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,16-5,06 (м, 1H), 4,17 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,13 (т,  $J=12,4$  Гц, 1H), 2,86-2,71 (м, 1H), 1,92 (т,  $J=13,3$  Гц, 2H), 1,83-1,72 (м, 1H).

Пример 455. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В микроволновую пробирку с мешальником добавляли 2-хлор-4-иодникотинитрил (520 мг, 2,0 ммоль), 4-метокси-3-(трифторметил)анилин (369 мг, 1,93 ммоль), DPEPhos (31 мг, 0,058 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9,9 мг, 0,044 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (924 мг, 2,84 ммоль). Пробирку обрабатывали диоксаном (4 мл) посредством шприца и всю смесь дегазировали под вакуумом в течение 1 мин, а затем выпускали в азот. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи до температуры 150°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 522 мг, 1,90 ммоль) посредством шприца, эвакуировали и промывали азотом и перемешивали при 150°C в течение 20 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь обрабатывали одной порцией твердого CDI (1,195 г, 7,368 ммоль) в атмосфере воздуха, повторно закрывали и вакуумировали и продували азотом и перемешивали при 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и собирали органическую фазу. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и высушивали объединенные органические слои над безводным MgSO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (252 мг, выход 21,7%).

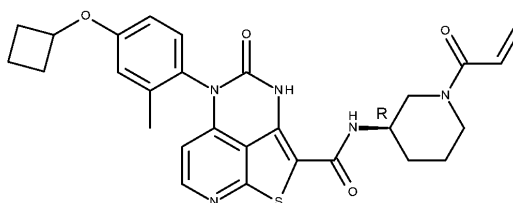
Стадия В. (R)-5-(4-Метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,85 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 4 Н НСl-диоксаном (12 мл). Через 30 мин при комнатной температуре на дне флакона оседал липкий осадок. Диоксан выливали и обрабатывали осадок насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали до сухого остатка. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде сероватого твердого вещества (72 мг, выход 17%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. Раствор (R)-5-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (52 мг, 0,087 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре и посредством шприца добавляли триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль) с последующим очень медленным добавлением 1 мкл акрилоилхлорида (7,0 мкл, 0,086 ммоль) в течение 20 мин. Суспензия постепенно становилась однородным раствором. Реакцию тщательно

контролировали с помощью LCMS, и когда пик исходного материала имел тот же размер, что и новый примесный пик, который увеличивался, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Смесь обрабатывали с помощью DCM (10 мл), смесь экстрагировали и отделяли органический слой. Водный слой снова экстрагировали с помощью DCM и высушивали объединенные органические слои над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Реакционную смесь отфильтровали с помощью флэш-хроматографии с получением продукта, который растворяли в DCM (2 мл), после чего обрабатывали гексанами (10 мл). Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (25 мг, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 545,5; найдено, m/z: [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,24-10,12 (с, 1Н), 8,39-8,26 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,14-8,02 (м, 1Н), 7,85-7,80 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,79-7,72 (м, 1Н), 7,53-7,44 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 6,88-6,71 (м, 1Н), 6,15-6,08 (д, J=16,9 Гц, 1Н), 6,07-6,03 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 5,73-5,63 (м, 1Н), 4,53-4,15 (м, 1Н), 4,12-4,01 (м, 1Н), 4,01-3,94 (с, 3Н), 3,87-3,73 (м, 1Н), 3,19-2,92 (м, 1Н), 2,83-2,61 (м, 1Н), 2,00-1,90 (м, 1Н), 1,84-1,58 (м, 2Н), 1,52-1,36 (м, 1Н).

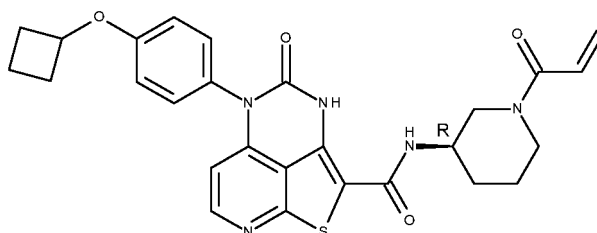
Пример 456. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



К раствору (R)-5-(4-циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамид (пример 605, 180 мг, 0,35 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли триэтиламин (146 мкл, 1,05 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и к ней по каплям добавляли акрилоилхлорид (28 мкл, 0,35 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере воздуха при температуре 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали однократно EtOAc (10 мл), а объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого порошка (56,3 мг, выход 30,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 531,6; m/z по результатам анализа: 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (уш. с, 1H), 8,34 (д, J=4,04 Гц, 1H), 7,06-7,14 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,79 (дд, J=2,02, 8,59 Гц, 1H), 6,57-6,69 (м, 1H), 6,28-6,48 (м, 1H), 6,17-6,28 (м, 0,5H), 5,95-6,05 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 1H), 5,40-5,51 (м, 0,5H), 4,67 (квин, J=7,07 Гц, 1H), 3,87-4,22 (м, 2,5H), 3,23-3,74 (м, 2,5H), 2,42-2,54 (м, 2H), 1,99-2,28 (м, 6H), 1,61-1,99 (м, 5H).

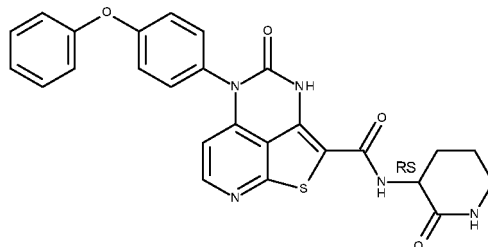
Пример 457. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклобутоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I в примере 1, и с применением (R)-5-(4-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамид (пример 626) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 517,6; m/z по результатам анализа: 518,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (уш. с, 1H), 8,35 (уш. с, 1H), 7,21 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,59 Гц, 2H), 6,58-6,69 (м, 1H), 6,27-6,50 (м, 1H), 6,18-6,26 (м, 0,5H), 6,08-6,18 (м, 1H), 5,69-5,82 (м, 1H), 5,41-5,51 (м, 0,5H), 4,68 (квин, J=7,07 Гц, 1H), 3,87-4,21 (м, 2H), 3,26-3,75 (м, 2H), 2,44-2,54 (м, 2H), 2,15-2,28 (м, 2H), 2,00-2,15 (м, 1H), 1,62-1,99 (м, 6H).

Пример 458. 4-Оксо-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааенафтилен-2-карбоксамид.

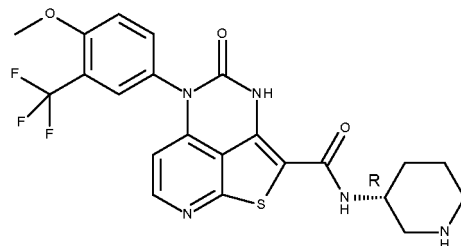


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-Г в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 3-аминопиперидин-2-она вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 500,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,59 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,23-7,07 (м, 5H), 7,03 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,51 (дт, J=11,9, 6,1 Гц, 1H), 3,41 (ддд, J=8,5, 5,1, 2,3 Гц, 2H), 3,21 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 2,47 (дт, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H).

Пример 459. (R)-5-(4-Метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-

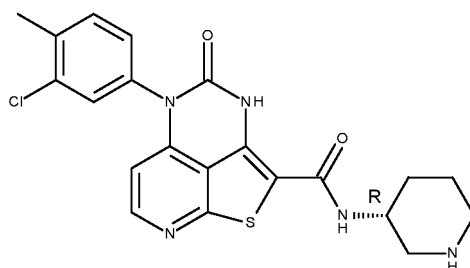
3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-В в примере 455 с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3S$ , 491,5;  $m/z$  по результатам анализа: 492,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц, MeOD)  $\delta$  8,23 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,41 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,22-4,11 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H).

Пример 460. (R)-5-(3-Хлор-4-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

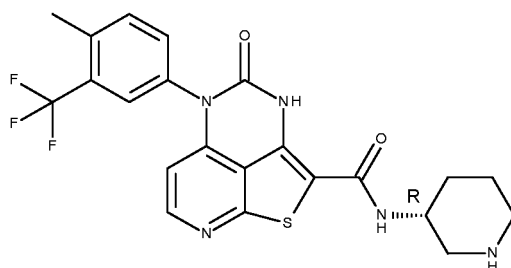


Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-хлор-4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешальником добавляли 3-хлор-4-метиланилин (69,3 мг, 0,489 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (129 мг, 0,487 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (2,3 мг, 0,010 ммоль), DPEPhos (8,1 мг, 0,015 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (221 мг, 0,678 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (0,98 мл), вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 1,0 мл, 0,49 ммоль) с помощью шприца. Пробирку герметизировали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (308 мг, 1,90 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты и раствора соли (2×8 мл) и с помощью 2 М  $K_2CO_3$  (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде оранжево-желтой пены (142,4 мг, выход 53,90%).

Стадия В. (R)-5-(3-Хлор-4-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(3-хлор-4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (142,4 мг, 0,263 ммоль) в диоксане (1,5 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 3,5 мл, 14 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения в виде желтовато-бежевого порошка (118,1 мг, выход 92,27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{20}ClN_5O_2S$ , 441,1;  $m/z$  по результатам анализа: 442,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  8,48 (д,  $J=6,57$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,36$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J=2,02, 8,08$  Гц, 1H), 6,41 (д,  $J=6,06$  Гц, 1H), 4,25-4,33 (м, 1H), 3,54 (уш дд,  $J=3,79, 11,87$  Гц, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 2,93-3,03 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,99-2,14 (м, 2H), 1,72-1,91 (м, 2H).

Пример 461. (R)-5-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

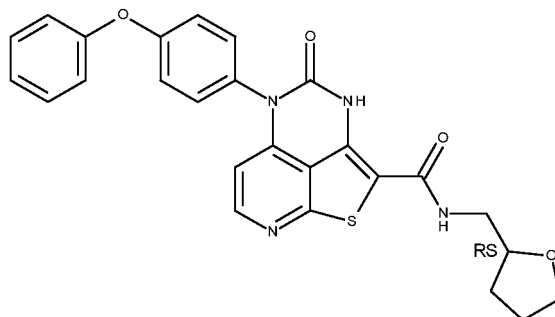


Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешалником добавляли 4-метил-3-(трифторметил)анилин (80 мг, 0,41 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (107 мг, 0,405 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1/8 мг, 0,0080 ммоль), DPEPhos (6,8 мг, 0,013 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184 мг, 0,565 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (0,81 мл), вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 0,83 мл, 0,41 ммоль) с помощью шприца. Пробирку герметизировали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (265 мг, 1,63 ммоль) в атмосфере воздуха, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты и раствора соли (2×8 мл) и с помощью 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (123 мг, выход 52,8%).

Стадия В. (R)-5-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (117,3 мг, 0,204 ммоль) в диоксане (1,0 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 2,55 мл, 10,1 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтовато-бежевого порошка (113,4 мг, выход 101,7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 475,1; m/z по результатам анализа: 476,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8,42 (д, J=6,06 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60-7,68 (м, 2H), 6,29 (д, J=6,06 Гц, 1H), 4,24-4,32 (м, 1H), 3,54 (дд, J=4,04, 12,13 Гц, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 2,92-3,02 (м, 2H), 2,58-2,63 (м, 3H), 2,05-2,14 (м, 2H), 1,71-1,91 (м, 2H).

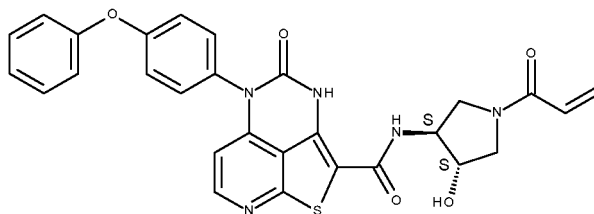
Пример 462. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением тетрагидрофурфуриламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 486,5; m/z по результатам анализа: 487,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,28 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,45-7,01 (м, 11H), 6,13 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,10 (дтт, J=10,4, 7,2, 3,0 Гц, 1H), 3,97 (к, J=7,0, 6,1 Гц, 1H), 3,81 (к, J=7,4 Гц, 1H), 3,65 (дт, J=14,0, 4,5 Гц, 1H), 3,41 (дк, J=17,6, 7,3, 5,7 Гц, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,09-1,87 (м, 3H).

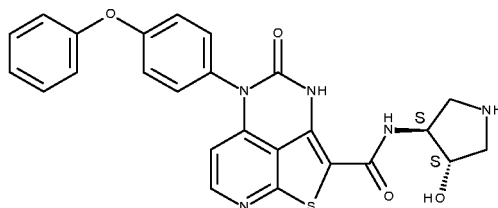
Пример 463. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{23}N_5O_5S$ , 541,5;  $m/z$  по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  9,57 (с, 1H), 8,22-8,12 (м, 1H), 7,47-7,32 (м, 5H), 7,21-7,05 (м, 4H), 6,38-6,25 (м, 2H), 6,03-5,92 (м, 1H), 5,71-5,59 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,07 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,63-3,51 (м, 3H).

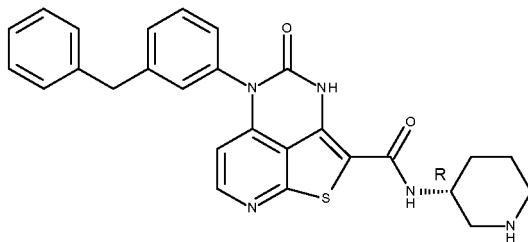
Пример 464. N-((3S,4S)-4-Гидрокси-пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}N_5O_4S$ , 487,5;  $m/z$  по результатам анализа: 488,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,17 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 4,53 (дт,  $J=4,2, 2,0$  Гц, 1H), 4,39 (ддд,  $J=6,6, 3,1, 2,1, 0,9$  Гц, 1H), 3,77 (дд,  $J=12,6, 6,9$  Гц, 2H), 3,56 (ддд,  $J=30,3, 12,5, 3,7$  Гц, 2H), 3,35 (с, 1H), 2,00 (с, 1H).

Пример 465. (R)-5-(3-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-бутил 3-(5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешалником добавляли 3-бензиламин (71,8 мг, 0,384 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (102 мг, 0,384 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (1,8 мг, 0,0080 ммоль), DPEPhos (6,6 мг, 0,012 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (173 мг, 0,531 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (0,77 мл), вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 0,79 мл, 0,39 ммоль) с помощью шприца. Пробирку герметизировали и эвакуировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (252 мг, 1,55 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты и раствора соли (2×8 мл) и с помощью 2 М  $K_2CO_3$  (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде слегка светло-бежевого твердого вещества (122 мг, выход 54,5%).

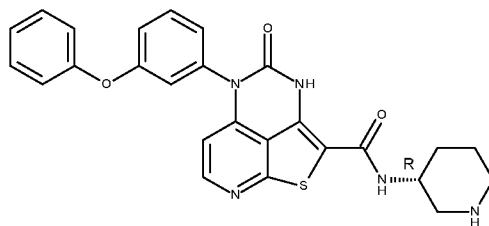
Стадия В. (R)-5-(3-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-



триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (119,8 мг, 0,205 ммоль) в диоксане (1,0 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 2,55 мл, 10,1 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого порошка (113,5 мг, выход 98,03%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 483,2; m/z по результатам анализа: 484,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8,44 (д, J=6,06 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,16-7,33 (м, 7H), 6,32 (д, J=6,57 Гц, 1H), 4,24-4,33 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,54 (дд, J=4,04, 12,13 Гц, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,93-3,03 (м, 2H), 2,04-2,14 (м, 2H), 1,72-1,91 (м, 2H).

Пример 466. (R)-4-Оксо-5-(3-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

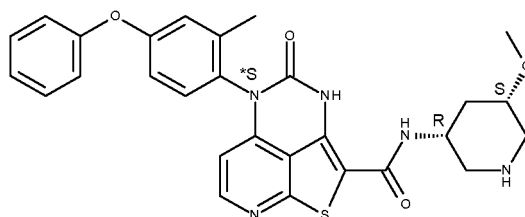


Стадия А. (R)-трет-Бутил-(3-(4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешальником добавляли 3-феноксианилин (82,8 мг, 0,447 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (117 мг, 0,443 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,1 мг, 0,0094 ммоль), DPEPhos (7,3 мг, 0,014 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (201 мг, 0,617 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (0,89 мл), вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 0,91 мл, 0,45 ммоль) с помощью шприца. Пробирку герметизировали и эвакуировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (252 мг, 1,55 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты и раствора соли (2×8 мл) и с помощью 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения в виде светлого вещества (168 мг, выход 64,7%).

Стадия В. (R)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор ((R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (168 мг, 0,287 ммоль) в диоксане (1,4 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 3,60 мл, 14,3 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого порошка (143,5 мг, выход 85,71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 485,2; m/z по результатам анализа: 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 8,47 (д, J=6,06 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,39 (т, J=8,08 Гц, 2H), 7,07-7,22 (м, 6H), 6,43 (д, J=6,57 Гц, 1H), 4,23-4,32 (м, 1H), 3,49-3,59 (м, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H), 1,71-1,91 (м, 2H).

Пример 467. N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

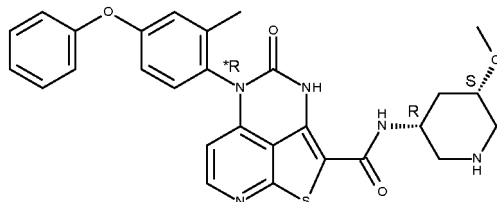


Проводили хиральную очистку N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 268, 868 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная

фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*S-атропоизомера; 4 мг, выход 0,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 529,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 3H), 7,21-7,06 (м, 4H), 7,05-6,90 (м, 2H), 6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,60-3,40 (м, 4H), 3,36-3,12 (м, 1H), 2,89 (дд, J=73,7, 13,7 Гц, 2H), 2,21-2,03 (м, 4H), 1,92 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,25 (с, 3H).

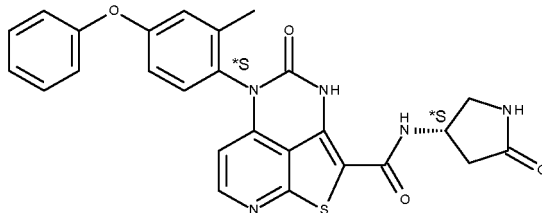
Пример 468. N-((3R,5S)-5-Метоксиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку N-((3R,5S)-5-Метоксиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 268, 868 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*R-атропоизомера; 4 мг, выход 0,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6; m/z по результатам анализа: 529,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,24-6,90 (м, 8H), 6,00 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 1H), 3,53-3,35 (м, 5H), 3,2-3,00 (м, 1H), 2,95-2,71 (м, 2H), 2,16-1,86 (м, 6H).

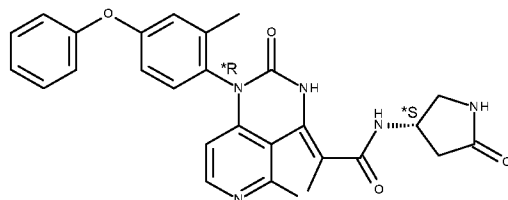
Пример 469. (\*S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 202, 818 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) и вторую очистку (30 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*S-атропоизомера; 10 мг, выход 1,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,95 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,26-6,85 (м, 7H), 6,57 (с, 1H), 6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 3,90-3,73 (м, 1H), 3,43 (дд, J=10,5, 2,6 Гц, 1H), 2,91-2,78 (м, 1H), 2,57 (дд, J=17,3, 3,2 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H).

Пример 470. (\*S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

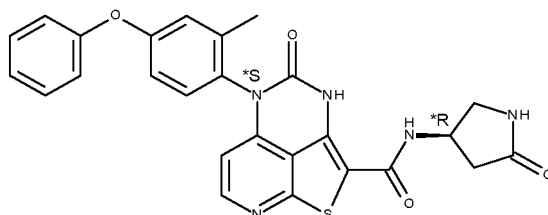


Проводили хиральную очистку 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 202, 818 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) и вторую очистку (30 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*R-атропоизомера; 10 мг, выход 1,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,31 (м, 2H), 7,24-6,89 (м, 7H), 6,71 (с, 1H), 5,99 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,81 (дд, J=10,6, 5,9 Гц, 1H), 3,45 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,94-

2,68 (м, 1H), 2,60 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H).

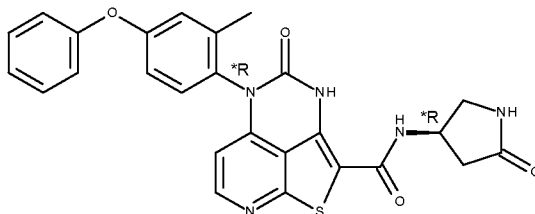
Пример 471. (\*R)-5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)4, 5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 202, 818 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*S-атропоизомера; 16 мг, выход 2,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 7,24-6,85 (м, 7H), 6,61-6,46 (м, 1H), 6,01-5,90 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,92-3,75 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 2,90-2,76 (м, 1H), 2,56 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H).

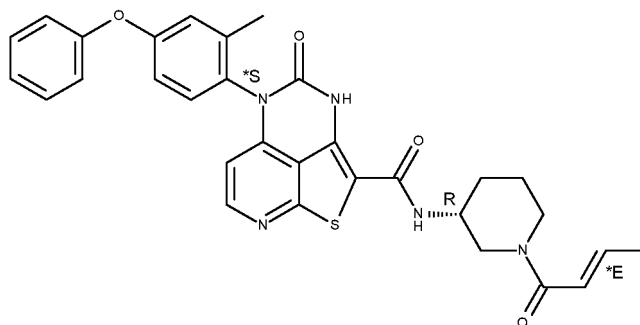
Пример 472. (\*R)-5-(\*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)4, 5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 202, 818 мг) посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*R-атропоизомера; 17 мг, выход 2,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 499,5; m/z по результатам анализа: 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,47-7,29 (м, 3H), 7,21-6,66 (м, 7H), 5,97 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 3,93-3,65 (м, 1H), 3,50-3,28 (м, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,59 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H).

Пример 473. (R,\*E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



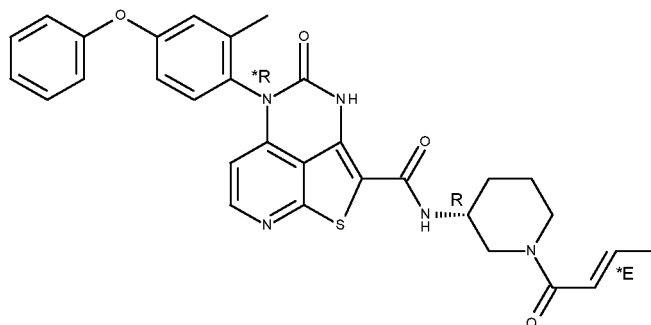
Стадия А. (R,ZE)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали как в примере 116 с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R,\*E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку (R,ZE)-N-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (930 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH и вторую очистку (11 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 40% CO<sub>2</sub>, 60% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*E-изомера и \*S-атропоизомера; 2 мг, выход 0,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 567,7; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 9,46 (с, 1H), 8,43-8,25 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,23-7,13 (м,

2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,96 (дд,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 1H), 6,53-5,98 (м, 3H), 4,38-3,23 (м, 2H), 2,13 (с, 4H), 1,91 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).

Пример 474. (R,\*E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

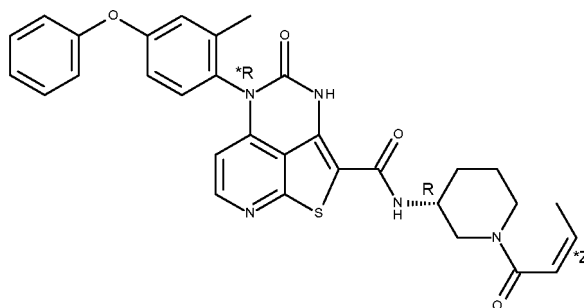


Стадия А. (R,ZE)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали как в примере 116 с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R,\*E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку (R,ZE)-N-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (930 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRAL-CEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*E-изомера и \*R-атропоизомера; 7 мг, выход 0,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 567,7; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,46 (д,  $J=7,3$  Гц, 0H), 4,28-3,12 (м, 5H), 2,21-1,77 (м, 6H), 1,25 (с, 3H), 5,45-5,39 (м, 0H), 9,48 (с, 1H), 8,36 (дд,  $J=11,1, 5,5$  Гц, 1H), 7,48-7,32 (м, 2H), 7,24-6,86 (м, 7H), 6,31-5,95 (м, 3H).

Пример 475. (R,Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

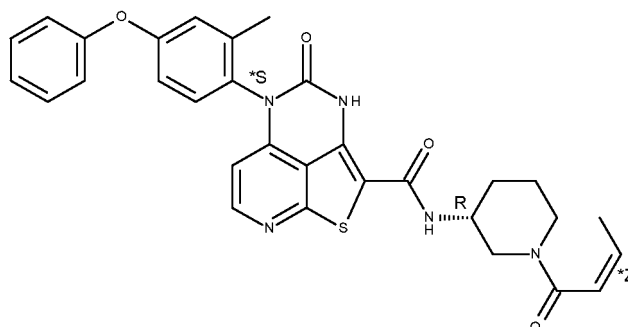


Стадия А. (R,ZE)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали как в примере 116 с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R,Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку (R,ZE)-N-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (930 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRAL-CEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) и вторую очистку (11 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 40% CO<sub>2</sub>, 60% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*Z-изомера и \*R-атропоизомера; 4 мг, выход 0,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 567,7; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d): δ 9,46 (с, 1H), 8,44-8,31 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,23-6,87 (м, 6H), 6,32-5,38 (м, 4H), 4,22-3,15 (м, 5H), 2,22-1,55 (м, 8H), 1,44-0,99 (м, 2H).

Пример 476. (R,\*Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

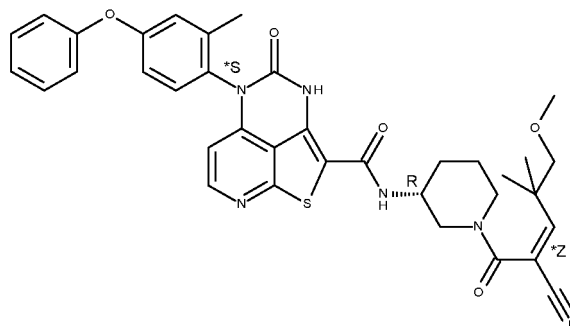


Стадия А. (R,ZE)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали как в примере 116 с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R,\*Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Проводили хиральную очистку (R,ZE)-N-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (930 мг) с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRAL-CEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*Z-изомера и \*S-атропоизомера; 4 мг, выход 0,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 567,7; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,22-6,84 (м, 7H), 6,43-6,23 (м, 1H), 6,10-5,79 (м, 1H), 4,52-3,22 (м, 6H), 2,22-1,65 (м, 6H), 1,45-0,93 (м, 4H).

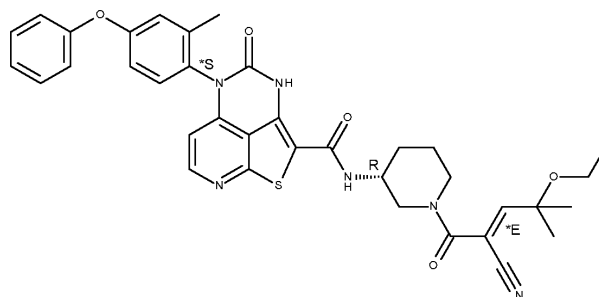
Пример 477. (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 29; 1089 мг) посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% смесь MeOH/iPrOH, 50/50, об./об.) и вторую очистку (55 мг из фракции 3, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*Z-изомера и \*S-атропоизомера; 6 мг, выход 0,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 664,8; m/z по результатам анализа: 664,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,48 (с, 1H), 8,36 (дд, J=5,3, 0,9 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,22-6,92 (м, 6H), 6,56 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=5,5, 1,6 Гц, 1H), 5,77-5,54 (м, 1H), 4,28-4,13 (м, 1H), 4,08-3,57 (м, 1H), 3,57-3,30 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 3H), 2,11-1,65 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 4H), 1,51-1,27 (м, 5H), 1,23-1,19 (м, 1H), 1,16 (дт, J=19,0, 6,9 Гц, 3H).

Пример 478. (R,\*E)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

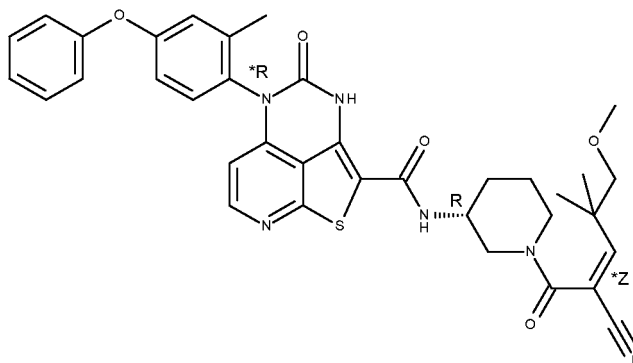


Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-

ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 29; 1089 мг) посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% смесь MeOH/iPrOH, 50/50, об./об.) и вторую очистку (55 мг из фракции 3, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*E-изомера и \*S-атропоизомера; 25 мг, выход 2,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 664,8; m/z по результатам анализа: 664,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,44 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,23-6,90 (м, 6H), 6,10-5,53 (м, 2H), 4,23-4,07 (м, 1H), 4,02-3,78 (м, 1H), 3,69-3,30 (м, 5H), 2,14 (с, 3H), 2,10-1,91 (м, 2H), 1,91-1,63 (м, 4H), 1,57-1,39 (м, 4H), 1,28-1,24 (м, 4H).

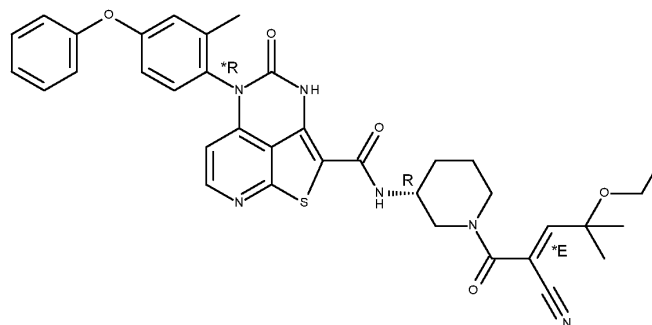
Пример 479. (R,\*Z)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 29; 1089 мг) посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% смесь MeOH/iPrOH, 50/50, об./об.) и вторую очистку (56 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*Z-изомера и \*R-атропоизомера; 6 мг, выход 0,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 664,8; m/z по результатам анализа: 664,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,49 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,23-6,91 (м, 6H), 6,60-6,47 (м, 1H), 6,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,79-5,53 (м, 1H), 4,32-3,30 (м, 5H), 2,21-1,54 (м, 10H), 1,42-1,34 (м, 5H), 1,21-1,07 (м, 3H).

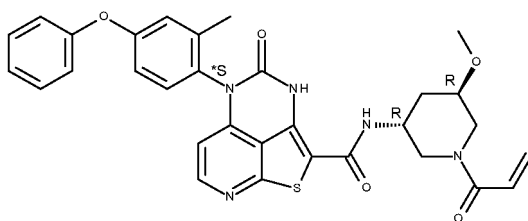
Пример 480. (R,\*E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Проводили хиральную очистку (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 29; 1089 мг) посредством хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% смесь MeOH/iPrOH, 50/50, об./об.) и вторую очистку (56 мг из фракции 2, первая очистка) осуществляли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH) с получением указанного в названии соединения (в виде \*E-изомера и \*R-атропоизомера; 26 мг, выход 2,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 664,8; m/z по результатам анализа: 664,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,44 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,24-6,87 (м, 7H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,39-3,08 (м, 5H), 2,23-1,57 (м, 8H), 1,55-1,05 (м, 10H).

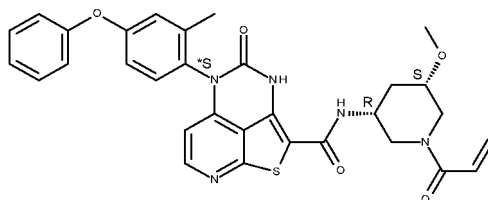
Пример 481. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 6) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7;  $m/z$  по результатам анализа: 584,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-6,91 (м, 4H), 6,85-6,69 (м, 1H), 6,22-6,13 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,76-5,65 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,32-4,07 (м, 2H), 3,72-3,56 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 3H), 3,26-2,65 (м, 2H), 2,28-2,12 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,97-1,69 (м, 1H).

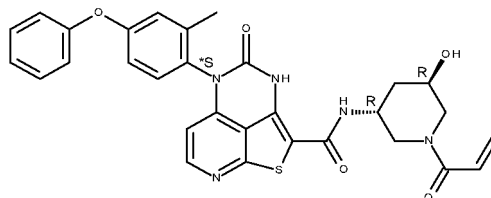
Пример 482. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-H в примере 1 и с применением 5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) и трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 29) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7;  $m/z$  по результатам анализа: 584,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39-8,29 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,85-6,60 (м, 1H), 6,17-6,05 (м, 2H), 5,79-5,60 (м, 1H), 4,44-4,26 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 4H), 2,02-1,96 (м, 1H).

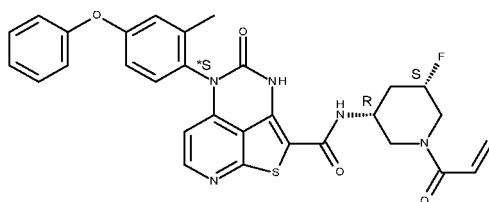
Пример 483. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 4) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ , 569,6;  $m/z$  по результатам анализа: 570,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,85-6,68 (м, 1H), 6,26-6,12 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 4,59-4,54 (м, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 0,5H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 0,5H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,84 (м, 2H).

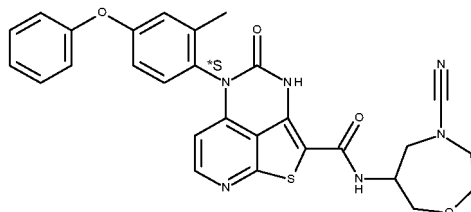
Пример 484. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) и трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 3) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 571,6; m/z по результатам анализа: 572,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,87-6,63 (м, 1H), 6,88-6,63 (м, 1H), 6,27-6,14 (м, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,81-5,66 (м, 1H), 5,08-4,85 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 1H), 4,35-4,16 (м, 2H), 3,15-2,64 (м, 2H), 2,43-2,21 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,04-1,76 (м, 1H).

Пример 485. N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

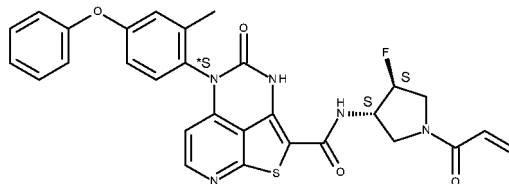


Стадия А. 5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и с применением трет-бутил 6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения (148 мг).

Стадия В. N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К смеси 5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (123 мг, 0,239 ммоль), триэтиламина (49 мг, 0,48 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли BrCN (31 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (101 мг, выход 99,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,22 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 2H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 5,98-5,94 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,81-3,65 (м, 3H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 486. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

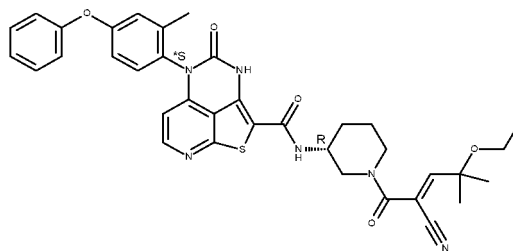


Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1, стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 557,6; m/z по результатам анализа: 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,71-6,55 (м, 1H), 6,35-6,28 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,36-5,15 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,09-3,75 (м, 4H), 2,13-2,09 (м, 3H).

Пример 487. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

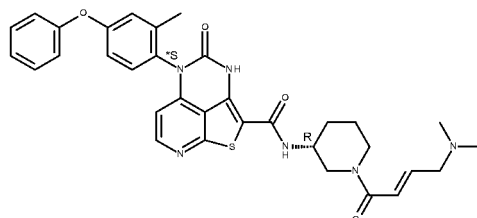


Стадия А. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор, содержащий (R)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 300 мг, 0,601 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (102 мг, 1,20 ммоль), HATU (297 мг, 0,780 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (225 мг, выход 66,2%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (70 мг, 0,12 ммоль), 2-этокси-2-метилпропанола (43 мг, 0,37 ммоль), пиперидина (0,3 мл) и этанола (10 мл) добавляли в колбу и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (77 мг, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ , 664,8;  $m/z$  по результатам анализа: 665,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33-8,26 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,07-6,01 (м, 1H), 4,48-3,81 (м, 3H), 3,59-3,34 (м, 3H), 3,24-2,86 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 4H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,83-1,58 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 6H), 1,25-1,11 (м, 3H).

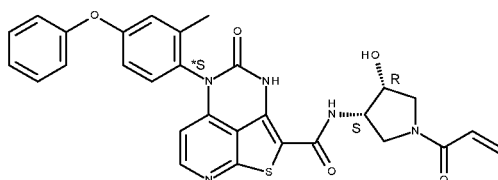
Пример 488. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 90 мг, 0,18 ммоль), (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (46 мг, 0,36 ммоль), HATU (89 мг, 0,23 ммоль) и диизопропилэтиламина (46 мг, 0,36 ммоль) DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 610,7;  $m/z$  по результатам анализа: 611,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,44 (с, 1H), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,89-6,79 (м, 1H), 6,76-6,62 (м, 1H), 6,10-6,01 (м, 1H), 4,38-3,85 (м, 3H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 6H), 2,16-2,00 (м, 4H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,81-1,65 (м, 1H), 1,65-1,48 (м, 1H).

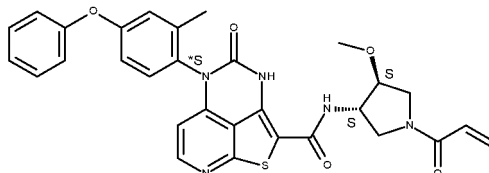
Пример 489. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1, стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 555,6; m/z по результатам анализа: 556,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,67-6,50 (м, 1H), 6,32-6,22 (м, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,66-4,39 (м, 2H), 4,07-3,50 (м, 4H), 2,10 (с, 3H).

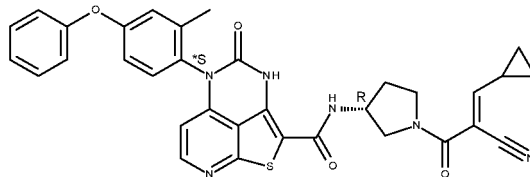
Пример 490. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-метокси-пирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 569,6; m/z по результатам анализа: 570,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,76-6,57 (м, 1H), 6,39-6,28 (м, 1H), 6,12 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,86-5,76 (м, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 2H), 3,92-3,66 (м, 3H), 3,57-3,50 (м, 3H), 2,17 (с, 3H).

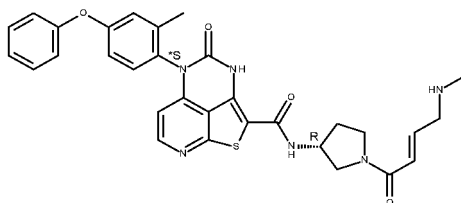
Пример 491. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36, 80 мг, 0,15 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (E)-2-Циано-3-циклопропил-проп-2-еноиновую кислоту (промежуточное соединение 17) (32 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (70 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 604,7; m/z по результатам анализа: 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,95-3,77 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,20-1,14 (м, 2H), 0,90-0,83 (м, 2H).

Пример 492. (R,E)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



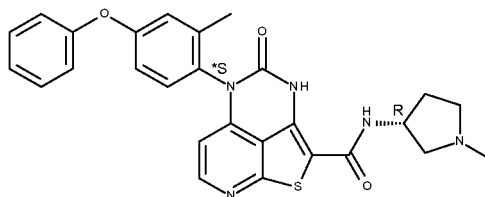
Стадия А. (R,E)-трет-Бутил метил (4-(3-(5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36, 90 мг, 0,19 ммоль), (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 10, 80 мг, 0,37 ммоль), НАТУ (91 мг, 0,24 ммоль) и диизопропилэтиламина (72 мг, 0,56 ммоль) DMF (5 мл) перемешивали

вали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (98 мг, выход 79%).

Стадия В. (R,E)-5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Реактивы (R,E)-трет-бутил метил (4-(3-(5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат (98 мг, 0,14 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли в сосуд и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (64 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 582,7; m/z по результатам анализа: 583,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,47 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,81-6,60 (м, 2H), 6,10-6,05 (м, 1H), 4,15-3,46 (м, 7H), 2,72-2,65 (м, 3H), 2,40-2,21 (м, 1H), 2,21-2,04 (м, 4H).

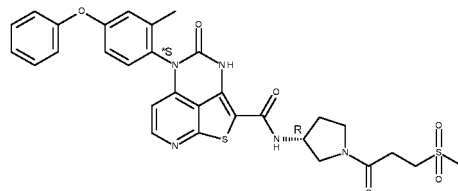
Пример 493. (R)-5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-Г (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*S*) в примере 1 и с применением (3R)-1-метилпирролидин-3-амин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,26-3,15 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,6-2,46 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,10 (с, 3H).

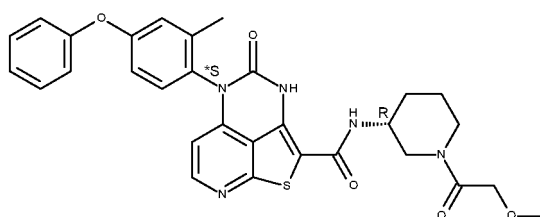
Пример 494. (R)-5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)-пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36, 100 мг, 0,19 ммоль), 3-(метилсульфонил)пропановой кислоты (29 мг, 0,19 ммоль), NATU (146 мг, 0,384 ммоль) и триэтиламина (97 мг, 0,96 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (62 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 619,7; m/z по результатам анализа: 620,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,22 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 5,98-5,91 (м, 1H), 4,55-4,35 (м, 1H), 3,85-3,30 (м, 6H), 2,98 (с, 3H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,24-2,06 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,03-1,89 (м, 1H).

Пример 495. (R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

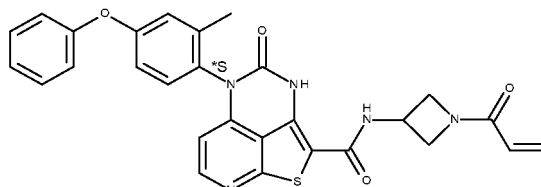


К раствору (R)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 80 мг, 0,15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли добав-

ляли 2-метоксиуксусную кислоту (20 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (68 мг, 0,18 ммоль), триэтиламин (0,083, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (67 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ , 571,6;  $m/z$  по результатам анализа: 572,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,27 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,78-1,53 (м, 2H).

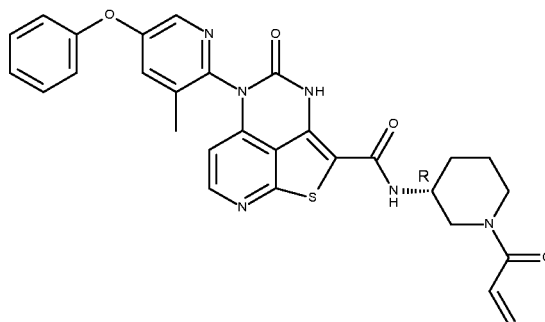
Пример 496. N-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*S$ ) в примере 1 и с применением трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{23}N_5O_4S$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,7  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,32 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,51-8,22 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,43-6,28 (м, 1H), 6,22-6,07 (м, 1H), 6,02-5,90 (м, 1H), 5,74-5,64 (м, 1H), 4,84-4,69 (м, 1H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 3H).

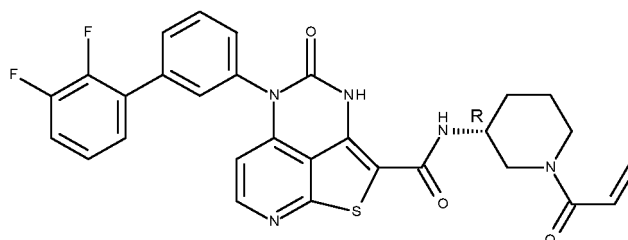
Пример 497. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 с применением (R)-5-(3-Метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 595) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6;  $m/z$  по результатам анализа: 555,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,24-8,18 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,55-7,50 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 1H), 6,12-6,08 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,79-5,70 (м, 1H), 4,59-4,25 (м, 1H), 4,23-3,92 (м, 2H), 3,26-3,12 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,26-2,18 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 1H).

Пример 498. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 5-(3-Бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-F в при-

мере 1 с применением 3-броманилина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С с получением указанного в названии соединения.

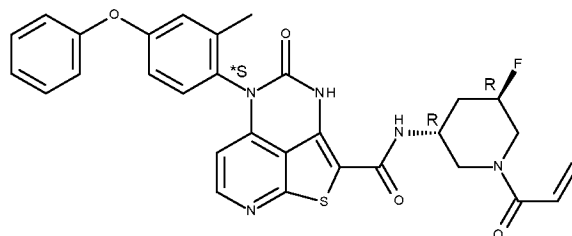
Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К перемешиваемой суспензии 5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (3,5 г, 9,0 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (3,6 г, 18 ммоль), НАТУ (5,1 г, 13 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,3 г, 18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и осадок разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с солевым раствором и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (3,0 мг, выход 58%).

Стадия С. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Смесь (R)-трет-бутил-3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,314 ммоль), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (75 мг, 0,48 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мг, 0,031 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (85 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (7 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) барботировали с помощью  $\text{N}_2$  и перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 79%).

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 с применением (R)-5-(2',3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 706) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид с получением указанного в названии соединения (54 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 559,6; m/z по результатам анализа: 560,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,14 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,15-7,94 (м, 1H), 7,81-7,64 (м, 3H), 7,57-7,22 (м, 4H), 6,89-6,63 (м, 1H), 6,15-5,95 (м, 2H), 5,69-5,56 (м, 1H), 4,55-4,11 (м, 1H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,84-3,65 (м, 1H), 3,15-2,92 (м, 1H), 2,82-2,57 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,82-1,53 (м, 2H), 1,49-1,29 (м, 1H).

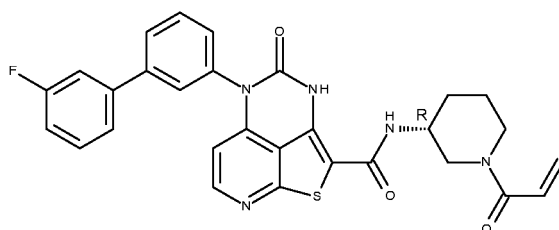
Пример 499. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 16) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ , 571,6; m/z по результатам анализа: 572,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMCO-d}_6=2:1$ ):  $\delta$  8,42-8,37 (м, 1H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 7,06-6,99 (м, 1H), 6,92-6,71 (м, 1H), 6,31-6,17 (м, 1H), 6,13-6,07 (м, 1H), 5,87-5,72 (м, 1H), 4,98-4,62 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,81-3,49 (м, 2H), 2,51-2,35 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,14-2,02 (м, 1H).

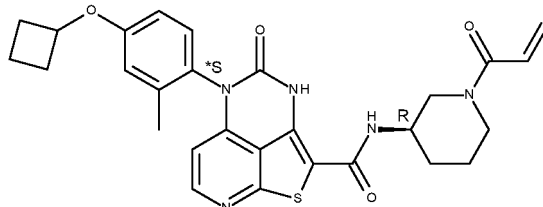
Пример 500. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 498 стадии А-Е, и применяя (3-фторфенил)бороновую кислоту вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии С с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}FN_5O_3S$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,15 (с, 1H), 8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,13-7,98 (м, 1H), 7,93-7,81 (м, 2H), 7,73-7,62 (м, 1H), 7,61-7,38 (м, 4H), 7,25-7,14 (м, 1H), 6,86-6,64 (м, 1H), 6,16-5,98 (м, 2H), 5,69-5,60 (м, 1H), 4,58-4,11 (м, 1H), 4,07-3,89 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 1H), 3,16-2,89 (м, 1H), 2,83-2,57 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,81-1,56 (м, 2H), 1,48-1,31 (м, 1H).

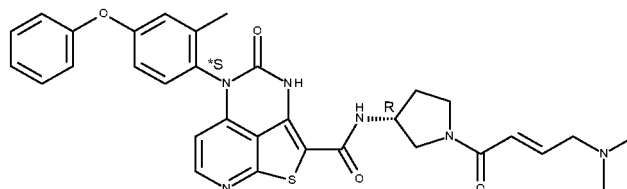
Пример 501. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S)-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 с применением (R)-5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 605) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид с последующим выполнением способа А хирального разделения для получения атропизомера S\*. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_4S$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ , 1,3:1 смесь ротамеров):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 6,75-6,87 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=16,67$  Гц, 1H), 6,02 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,71-5,79 (м, 1H), 4,75 (квин,  $J=7,07$  Гц, 1H), 4,48-4,58 (м, 0,5H), 4,26-4,35 (м, 0,5H), 4,14-4,22 (м, 0,5H), 3,88-4,07 (м, 1,5H), 3,10-3,23 (м, 1H), 2,82-2,98 (м, 1H), 2,44-2,56 (м, 2H), 2,01-2,22 (м, 6H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,66-1,82 (м, 2H), 1,50-1,66 (м, 1H).

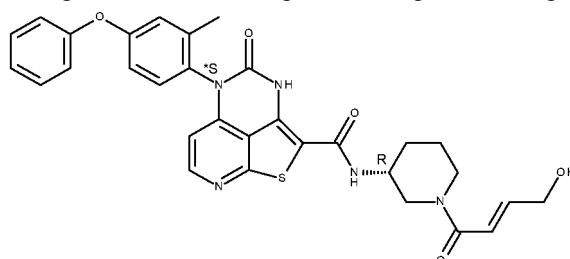
Пример 502. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали обработкой раствора (R)-5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36) (80 мг, 0,15 ммоль) в DMF (3 мл) с помощью (E)-4-(диметиламино)бут-2-еноиновой кислотой (30 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (70 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (77 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ , 596,7;  $m/z$  по результатам анализа: 597,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29-8,36 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,60-6,49 (м, 1H), 6,10-6,04 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,02-3,81 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,65-3,46 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,46 (с, 6H), 2,37-2,23 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 4H).

Пример 503. (R,E)-N-(1-(4-Гидроксидибут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

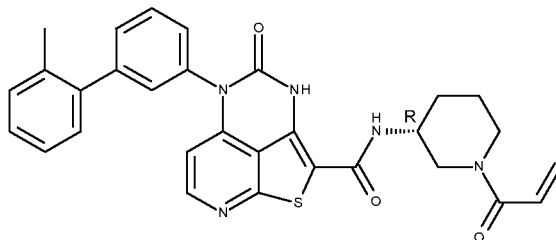


Раствор (R)-5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-

3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98, 85 мг, 0,17 ммоль), (Е)-4-гидроксидит-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 13) (35 мг, 0,34 ммоль), НАТУ (84 мг, 0,22 ммоль) и диизопропилэтиламина (66 мг, 0,51 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (56 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ , 583,7;  $m/z$  по результатам анализа: 584,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,29 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,90-6,78 (м, 1H), 6,69-6,61 (м, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 4,35-3,83 (м, 5H), 3,27-3,09 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 4H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,66-1,49 (м, 1H).

Пример 504. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



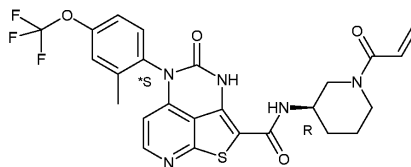
Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Смесь 5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 57) (1,5 г, 3,8 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,77 г, 3,8 ммоль), триэтиламина (0,78 г, 7,7 ммоль) и НАТУ (1,5 г, 3,8 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и отфильтровывали осадок с получением указанного в названии соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,6 г, выход 73%).

Стадия В. (R)-5-(2'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь (R)-трет-бутил-3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидина-1-карбоксилата (400 мг, 0,70 ммоль), оттолилбороновой кислоты (105 мг, 0,770 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (29 мг, 0,035 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (148 мг, 1,40 ммоль) в диоксане (10 мл) и  $H_2O$  (1,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией. Твердое вещество растворяли в MeOH (4 мл) и HCl (4 мл) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (320 мг, 95% выход).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадия I в примере 1 с выходом 80 мг, выход 48%. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ , 537,6;  $m/z$  по результатам анализа: 538,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 4H), 6,782-6,70 (м, 1H), 6,24-6,11 (м, 2H), 5,76-5,61 (м, 1H), 4,55-4,25 (м, 1H), 4,22-3,96 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H).

Пример 505. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)никотинитрил. 10-20-мл микро-волновую пробирку последовательно заполняли 2-хлор-4-иодоникотинитрилом (300,1 мг, 1,135 ммоль), 2-метил-4-(трифторметокси)анилином (216,9 мг, 1,135 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (5,1 мг, 0,023 ммоль), бис-(2-дифенилфосфинофенил)эфир (18,3 мг, 0,0340 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (518 мг, 1,59 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и трижды наполняли аргоном, затем добавляли диоксан (2,2 мл). Пробирку вакуумировали и повторно однократно заполняли аргоном. Суспензию нагревали в течение 5 минут на масляной бане на 50°C под аргоновой иглой, а затем иглу извлекали и герметизированную пробирку нагревали в течение 30 мин на масляной бане на 150°C. Неочищенный продукт использовали непосредственно в следующей реакции.

Стадия В. трет-Бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. 10-20 мл колбу для работы в микроволновой печи заполняли (R)-1-Вос-3-аминопиперидином (5,02 г, 25,0 ммоль). Пробирку герметизировали, вакуумировали и заполняли аргоном три раза. Метил-2-меркаптоацетат (6,72 мл, 75,1 ммоль) добавляли посредством шприца одной порцией и нагревали до 150°C на масляной бане. Через 1 ч 35 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (5,54 г, выход 80,6%).

Стадия С. (R)-трет-Бутил 3-(3-амино-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В герметичную пробирку, содержащую 2-хлор-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)никотинитрил (372 мг, 1,14 ммоль), добавляли 0,5 М раствор трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат в диоксане.

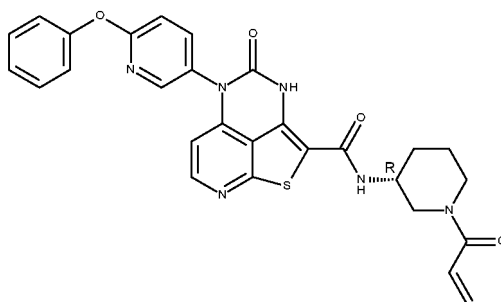
Суспензию нагревали в герметичной пробирке на масляной бане при 150°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь применяли непосредственно в следующей реакции.

Стадия D. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К (R)-трет-бутил 3-(3-амино-4-((2-метил-4-(трифторметокси)фенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат в диоксане добавляли CDI (0,745 г, 4,60 ммоль). Реакционную пробирку герметизировали и вакуумировали емкость и повторно наполняли аргоном дважды. Суспензию нагревали в течение 5 мин на масляной бане при 50°C под аргоновой иглой, затем иглу для ввода аргона удаляли и смесь нагревали на 150°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические фазы промывали 1 М водного HCl (50 мл), а затем насыщенным водным NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (452,4 мг, выход 67,37%).

Стадия E. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 413) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Полученный продукт разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S) 5 мкм 250×21,1 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH) с получением \*S-атропоизомера. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 545,5; m/z по результатам анализа: 545,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34 (уш., с, 1H), 8,33 (д, J=5,05 Гц, 1H), 8,06-8,24 (м, 1H), 7,51-7,61 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,08 Гц, 1H), 6,70-6,89 (м, 1H), 6,11 (д, J=17,18 Гц, 1H), 5,92 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,69 (д, J=9,60 Гц, 1H), 4,42-4,55 (м, 0,5H), 4,17-4,28 (м, 0,5H), 3,94-4,12 (м, 1H), 3,71-3,86 (м, 1H), 2,92-3,14 (м, 1H), 2,60-2,82 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,89-2,02 (м, 1H), 1,56-1,85 (м, 2H), 1,33-1,53 (м, 1H).

Пример 506. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешальником добавляли 6-феноксипиридин-3-амин (182 мг, 0,0980 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (256 мг, 0,971 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,7 мг, 0,021 ммоль), DPEPhos (15,6 мг, 0,029 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (446 мг, 1,37 ммоль). Пробирку герметизировали, обрабатывали диоксаном (1,95 мл), вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Затем охлаждали реакцию до комнатной температуры, обрабатывали с помощью трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (2,0 мл, 0,49 М, 0,98 ммоль) с помощью шприца, вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (628 мг, 3,87 ммоль) в одной порции повторно герметизировали и вакуумировали и промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем разбавляли реакцию EtOAc



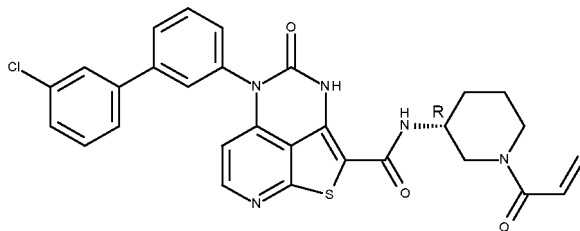
(10 мл) и промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты/раствора соли (2×8 мл) и 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде оранжево-желтой пены (328 мг, выход 57,7%).

Стадия В. (R)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (324 мг, 0,551 ммоль) растворяли в 9:1:0,05 MeOH/CH<sub>3</sub>CN/TFA (1 мл) и очищали с помощью ВЭЖХ C18 с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (302 мг, выход 94,3%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения (80 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,84-6,73 (м, 1H), 6,25-6,13 (м, 2H), 5,72 (дд, J=23,1, 10,7 Гц, 1H), 4,60-4,49 (м, 0,5H), 4,32 (д, J=12,6 Гц, 0,5H), 4,19 (д, J=11,5 Гц, 0,5H), 4,02-3,86 (м, 1,5H), 3,15 (к, J=10,6, 10,1 Гц, 1H), 2,87 (к, J=12,0 Гц, 1H), 2,06 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 507. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



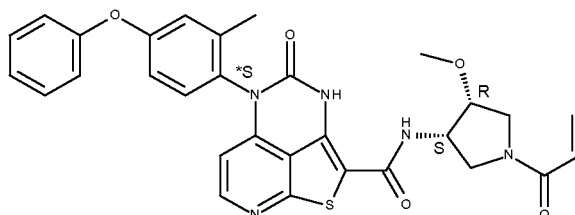
Стадия А. (R)-трет-бутил 3-(5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3'-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (пример 504, стадия А) (170 мг, 0,30 ммоль) (3-хлорфенил)бороновой кислоты (70 мг, 0,45 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мг, 0,031 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 80 мг, (0,76 ммоль) в диоксане (7 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) барботировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (140 мг, выход 78%).

Стадия В. (R)-5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,232 ммоль) и концентрированной HCl (2 мл) и MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход 87%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадия I в примере 1 с получением 43 мг (выход 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 558,1; m/z по результатам анализа: 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,15 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15-8,00 (м, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,55-7,37 (м, 3H), 6,88-6,62 (м, 1H), 6,14-5,95 (м, 2H), 5,69-5,58 (м, 1H), 4,49-4,10 (м, 1H), 4,08-3,89 (м, 1H), 3,86-3,70 (м, 1H), 3,15-2,90 (м, 1H), 2,84-2,60 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 1H), 1,82-1,55 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 1H).

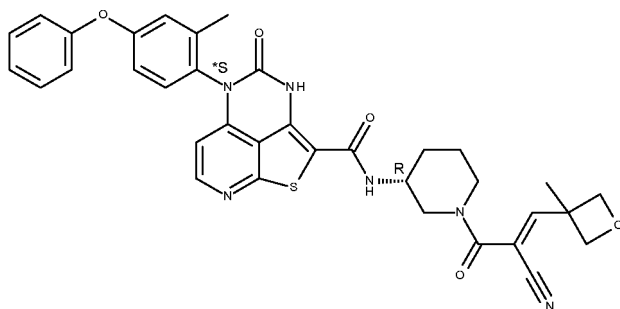
Пример 508. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-I (включая метод А хирального разделения для получения атропоизомера \*S после стадии F) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-метокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-4-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 569,6; m/z по результатам анализа: 570,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,06-6,98 (м, 3H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,58-6,46 (м, 1H), 6,24-6,11 (м, 1H), 6,02-5,91 (м, 1H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,70-4,56 (м, 1H), 4,05-3,72 (м, 3H), 3,70-3,54 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 509. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

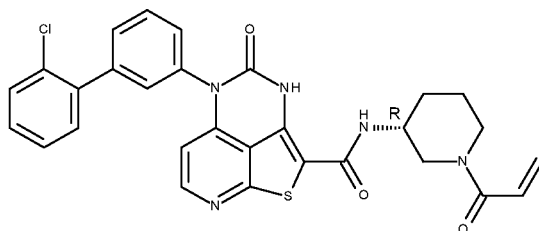


Стадия А. (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор, содержащий (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) (300 мг, 0,601 ммоль), 2-цианоксусной кислоты (102 мг, 1,20 ммоль), NATU (297 мг, 0,780 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (225 мг, выход 66,2%).

Стадия В. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 85, 0,15 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбальдегида (45 мг, 0,45 ммоль), пиперидина (0,3 мл), AcOH (0,1 мл), диоксана (5 мл) и 4Å молекулярные сита (0,3 г) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (91 мг, выход 93%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 648,7; m/z по результатам анализа: 649,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,28 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,06-6,02 (м, 1H), 5,02-4,88 (м, 1H), 4,65-4,19 (м, 4H), 4,06-3,59 (м, 3H), 3,57-3,32 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 4H), 1,99-1,77 (м, 2H), 1,71-1,58 (м, 4H).

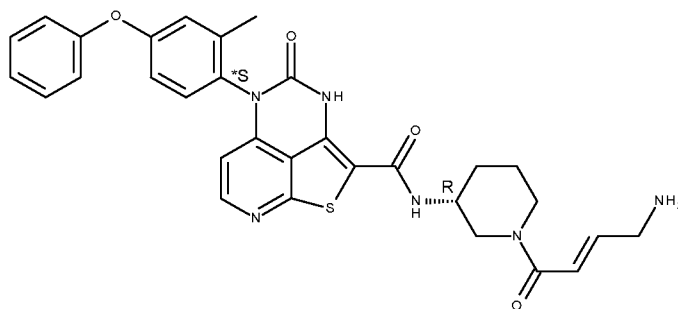
Пример 510. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 498 стадии А-Е, и применяя 2-(2-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 558,1; m/z по результатам анализа: 558,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,24-8,08 (м, 1H), 7,73-7,61 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,52-7,35 (м, 5H), 6,88-6,62 (м, 1H), 6,13-5,99 (м, 2H), 5,70-5,58 (м, 1H), 4,53-4,06 (м, 1H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,10-2,94 (м, 1H), 2,87-2,59 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,81-1,52 (м, 2H), 1,46-1,32 (м, 1H).

Пример 511. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

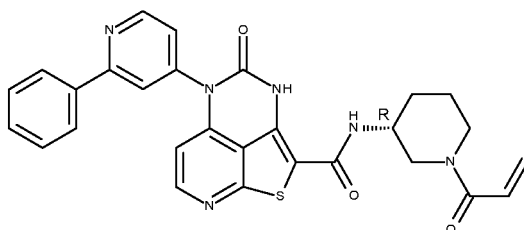


Стадия А. (R,E)-трет-бутил (4-(3-(5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Раствор (R)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) (90 мг, 0,18 ммоль), (E)-4-(трет-бутоксикарбониламино)бут-2-енова кислота (промежуточное соединение 12) (72 мг, 0,36 ммоль), НАТУ (89 мг, 0,23 ммоль) и диизопропилэтиламина (70 мг, 0,54 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (101 мг, выход 82%).

Стадия В. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,E)-трет-бутил метил (4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамата (101 мг, 0,148 ммоль), концентрированную HCl (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (67 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 582,7; m/z по результатам анализа: 583,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,75-6,57 (м, 2H), 5,98-5,93 (м, 1H), 4,15-3,77 (м, 3H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,85-2,63 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 1H).

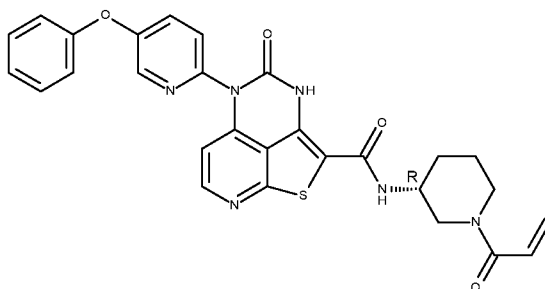
Пример 512. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-фенилпиперидин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксифенила на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>2</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,27 (с, 1H), 8,92-8,83 (м, 1H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,18-8,04 (м, 4H), 7,53-7,42 (м, 4H), 6,84-6,66 (м, 1H), 6,26-6,15 (м, 1H), 6,12-6,01 (м, 1H), 5,70-5,59 (м, 1H), 4,50-4,09 (м, 1H), 4,06-3,90 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,16-2,92 (м, 1H), 2,84-2,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,72-1,55 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 1H).

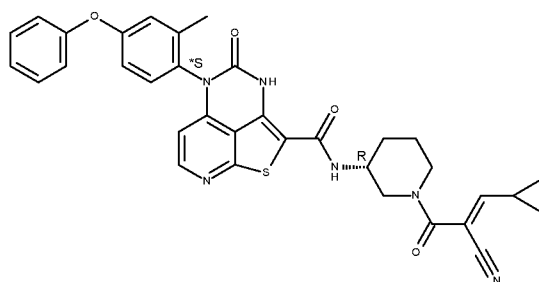
Пример 513. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиперидин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Круглодонную колбу, содержащую раствор 4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафенил-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 60, 60,0 г, 148 ммоль) в DMF (500 мл), обрабатывали с помощью НАТУ (73,9 г, 193 ммоль) и ТЕА (59,9 г, 593 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин до полного растворения всех твердых веществ. 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) (35,0 г, 233 ммоль) добавляли в виде суспензии в DMF (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь обрабатывали водой (600 мл), полученный осадок собирали фильтрованием, высушивали в вакууме, затем очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, -MeOH/EtOAc/DCM=1/13/26) с получением указанного в названии соединения (40,0 г, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,16; m/z по результатам анализа: 541,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,24 (д, J=17,7 Гц, 1H), 8,47-8,41 (м, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16-8,01 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 3H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,11 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,72-5,63 (м, 1H), 4,52-4,17 (м, 1H), 4,11-3,94 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,17-2,95 (м, 1H), 2,81-2,63 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,50-1,37 (м, 1H).

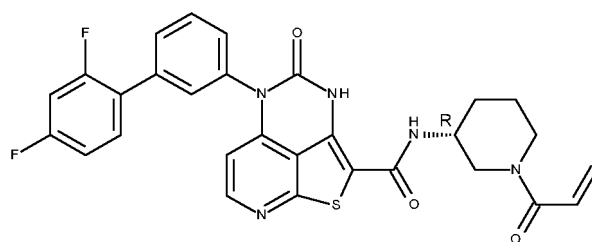
Пример 514. (R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (100 мг, 0,2 ммоль), (E)-2-циано-3-циклопропил-проп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) (55 мг, 0,40 ммоль), НАТУ (99 мг, 0,26 ммоль) и диизопропилэтиламина (77 мг, 0,60 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (63 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 618,7; m/z по результатам анализа: 619,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31-8,27 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08-7,01 (м, 3H), 6,95-6,89 (м, 1H), 6,51-6,45 (м, 1H), 5,99-5,95 (м, 1H), 3,99-3,80 (м, 3H), 3,12-2,87 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,62-1,44 (м, 1H), 1,17-1,07 (м, 2H), 0,98-0,87 (м, 1H), 0,87-0,75 (м, 1H).

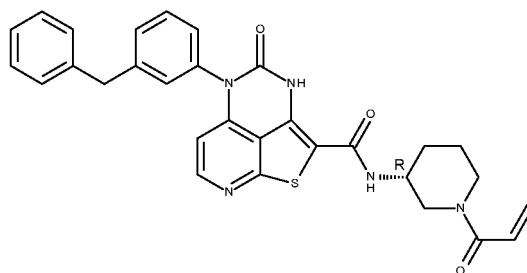
Пример 515. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 498 стадии А-Е, и применяя (2,4-дифторфенил)бороновую кислоту вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии С с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 559,6; m/z по результатам анализа: 560,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,13 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14-7,98 (м, 1H), 7,76-7,57 (м, 4H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,4-7,30 (м, 1H), 7,25-7,13 (м, 1H), 6,87-6,62 (м, 1H), 6,19-6,01 (м, 2H), 5,68-5,55 (м, 1H), 4,56-4,10 (м, 1H), 4,05-3,87 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,18-2,88 (м, 1H), 2,83-2,57 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 2H), 1,48-1,29 (м, 1H).

Пример 516. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



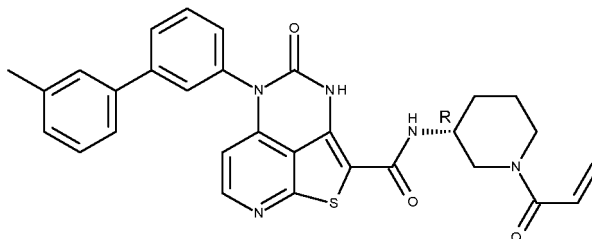
Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали по процедуре описанной в примере 506 стадия А и с применением 3-бензиланилина вместо 6-феноксипиридин-3-амин с получением указанного в названии соединения (122 мг).

Стадия В. (R)-5-(3-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (119,8 мг, 0,205 ммоль) в диоксане (1,0 мл) обрабатывали HCl (4 М в диоксане, 2,55 мл) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого порошка (114 мг, выход 98,0%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали аналогичным путем, как в способе 1 стадия I пример 1. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ , 537,6;  $m/z$  по результатам анализа: 538,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ , 1,2:1 смесь ротамеров):  $\delta$  10,17 (уш. с, 1H), 8,32 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,05-8,16 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=7,58$  Гц, 1H), 7,24-7,37 (м, 6H), 7,17-7,24 (м, 1H), 6,73-6,88 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=16,17$  Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J=12,13$  Гц, 1H), 4,41-4,55 (м, 0,5H), 4,15-4,29 (м, 0,5H), 3,95-4,13 (м, 3H), 3,72-3,88 (м, 1H), 2,91-3,17 (м, 1H), 2,59-2,83 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H), 1,74-1,85 (м, 1H), 1,57-1,74 (м, 1H), 1,34-1,53 (м, 1H).

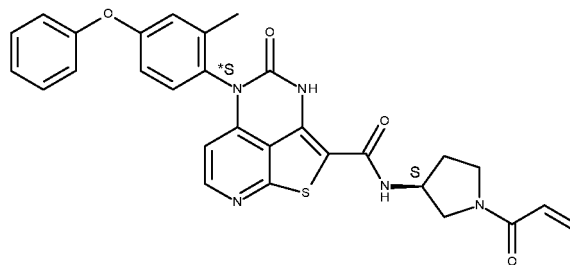
Пример 517. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 498 стадии А-Е, и применяя м-толилбороновую кислоту вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ , 537,6;  $m/z$  по результатам анализа: 538,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,83-6,69 (м, 1H), 6,24-6,11 (м, 2H), 5,76-5,64 (м, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H).

Пример 518. (S)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

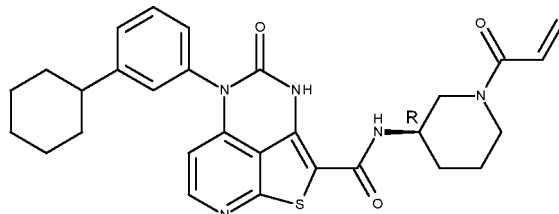


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-I (включая метод А хирального разделения для получения атропоизомера  $^*S$  после стадии F) в примере 1 и с применением трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-

пиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,62-6,46 (м, 1H), 6,20-6,12 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 5,68-5,62 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 1H), 3,93-3,39 (м, 4H), 2,26-1,93 (м, 5H).

Пример 519. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



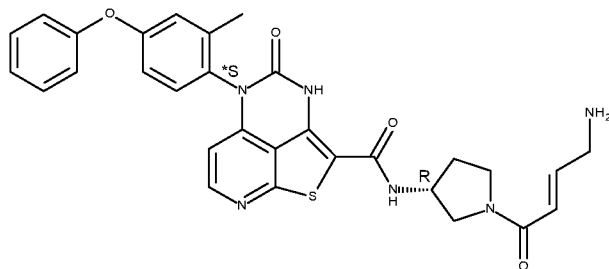
Стадия А. 3-Циклогексиланилин. Раствор 1-бром-3-нитробензола (2,50 г, 12,4 ммоль), циклогексен-1-илбороновой кислоты (1,56 г, 12,4 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (505 мг, 0,619 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (2,62 г, 24,8 ммоль) в диоксане (50 мл) и  $H_2O$  (5 мл) перемешивали при 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества. К промежуточному продукту в EtOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли  $Pd/C$  (1,0 г). Смесь продували с помощью  $H_2$  (2х) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали фильтрат досуха с получением указанного в названии соединения (1,6 г, выход 74%), который применяли без дополнительной обработки.

Стадия В. Метил 5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Раствор 2-хлор-4-идпиридин-3-карбонитрила (1,60 г, 6,05 ммоль), 3-циклогексиланилина (1,06, 6,05 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (134 мг, 0,600 ммоль),  $DPEphos$  (646 мг, 1,20 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (3,93 г, 12,1 ммоль) в диоксане (100 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Добавляли метил-2-сульфанилацетат (0,955 г, 9,00 ммоль) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли  $CDI$  (2,92 г, 18,0 ммоль) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (900 г, выход 36,5%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии E-I в примере 1 и с применением метил 5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{31}N_5O_3S$ , 529,7;  $m/z$  по результатам анализа: 530,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,19 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,82-6,68 (м, 1H), 6,22-6,09 (м, 1H), 5,99 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,74-5,59 (м, 1H), 4,55-4,28 (м, 1H), 4,25-3,87 (м, 2H), 3,19-3,03 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 5H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,56-1,34 (м, 5H), 1,30-1,20 (м, 1H).

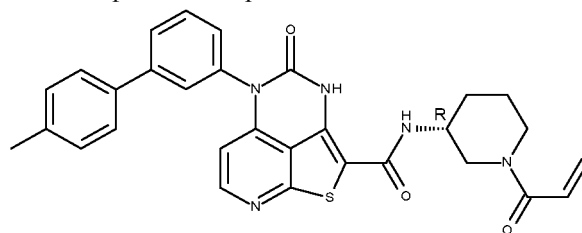
Пример 520. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично примеру 511, применяя (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36) вместо (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) с получением белого твердого вещества (67 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ , 568,6;  $m/z$  по результатам анализа: 569,4  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,36-8,29 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,66-6,54 (м, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,06-3,46 (м, 7H), 2,40-2,05 (м, 5H).

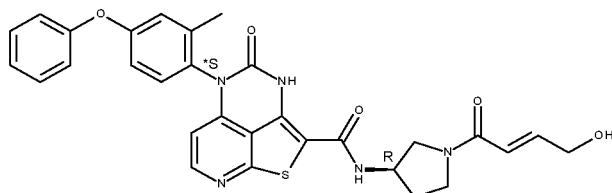
Пример 521. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 498 стадии А-Е, и применяя *p*-толилбороновую кислоту вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 537,6;  $m/z$  по результатам анализа: 538,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,83-6,70 (м, 1H), 6,24-6,11 (м, 2H), 5,78-5,64 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,34-4,11 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H).

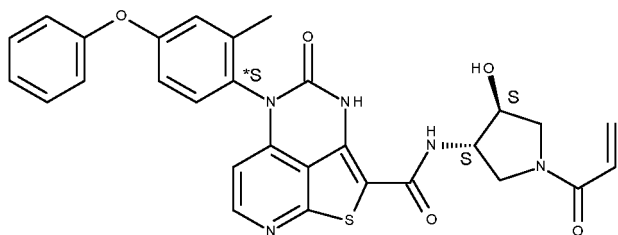
Пример 522. (R,E)-N-(1-(4-ГидроксIBUT-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36, 100 мг, 0,192 ммоль), (E)-4-гидроксIBUT-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 13, 29 мг, 0,286 ммоль), НАТУ (146 мг, 0,384 ммоль) и триэтиламина (97 мг, 0,96 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (55 мг, выход 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 569,6;  $m/z$  по результатам анализа: 570,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,29 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,98-6,85 (м, 2H), 6,55-6,37 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,69-4,56 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,00-3,46 (м, 4H), 2,40-2,20

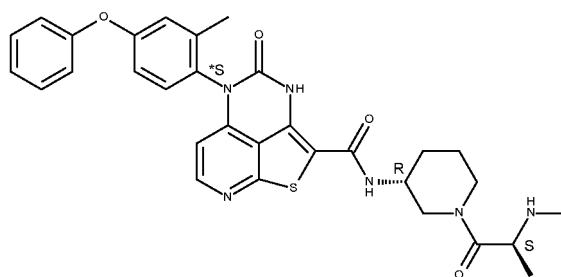
Пример 523. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил)-5-(\*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-І (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*)S в примере 1 и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,15 (уш, 1H), 8,36-8,24 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,61-6,51 (м, 1H), 6,17-6,09 (м, 1H), 5,98-5,92 (м, 1H), 5,68-5,62 (м, 1H), 5,49-5,37 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 2H), 3,94-3,39 (м, 4H), 2,03 (с, 3H).

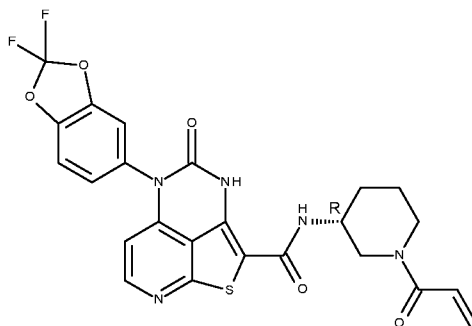
Пример 524. 5-(\*)S-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((S)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропановой кислоты (98 мг, 0,48 ммоль), НАТУ (182 мг, 0,48 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2,00 ммоль) растворяли в безводном DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли (R)-5-(2S)-2-(метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) (200 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляли с помощью 6,0 N HCl/MeOH, затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (125 мг, выход 48,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ , 584,7; m/z по результатам анализа: 585,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,49 (с, 1H), 8,35-8,20 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,11-5,96 (м, 1H), 4,54-4,05 (м, 2H), 4,03-3,67 (м, 2H), 3,25-2,85 (м, 2H), 2,65-2,53 (м, 3H), 2,14-2,07 (м, 3H), 2,04-1,65 (м, 3H), 1,64-1,38 (м, 4H).

Пример 525. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В пробирку Biotage добавляли 2-хлор-4-иоднотинитрил (1,03 г, 3,90 ммоль), 2,2-дифтор-5-аминобензодиоксол (710 мг, 3,90 ммоль), бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (64 мг, 0,12 ммоль), ацетат палладия (II) (17 мг, 0,078 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (1,777 г, 5,453 ммоль) и диоксан (7,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре при продувании потоком  $N_2$  в течение 30 мин, затем его помещали в нагревательный блок при  $110^\circ C$  в течение 1,5 ч. Затем добавляли трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 22) (6,0 мл, 3,9 ммоль) и продували его с помощью  $N_2$  в течение 15 мин, затем нагревали при  $90^\circ C$  в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (1,715 г, выход 80,43%).

Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 40 мл пробирку добавляли (R)-трет-бутил-3-(3-амино-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 2,7 ммоль), ацетонитрил (5,5 мл),  $Cs_2CO_3$  (1,34 г, 4,11 ммоль), CDI (888 мг, 5,48 ммоль) и перемешивали при  $75^\circ C$  в течение 1,5 ч. Через 1,5 ч добавляли еще CDI (888 мг, 5,48 ммоль) и нагревали в течение дополнительных 50 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и  $H_2O$ /раствора соли, собирали органический слой, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого масла (1,587 г, выход 89,1%).

Стадия С. (R)-5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В 40 мл круглодонную колбу добавляли (R)-трет-бутил-3-(5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (562 мг, 0,98 ммоль), DCM (1,96 мл) и TFA (0,38 мл, 5,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли DCE (1,96 мл) и нагре-

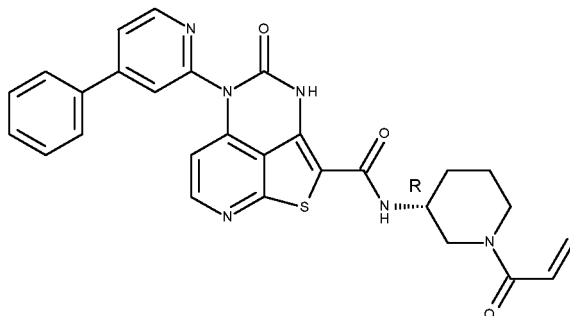


вали при 40°C в течение 20 мин. Добавляли еще 5 эквивалентов TFA 0,38 мл) и нагревали при 50°C в течение 20 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли с помощью DCM и собирали органический слой. EtOAc добавляли к водной фазе и собирали органическую фазу. Водную фазу повторно экстрагировали посредством 5% MeOH в EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в названии соединения в виде желтой пены (6,60 мг).

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали аналогичным путем, как в способе 1 стадия I пример 1. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,5; m/z по результатам анализа: 528,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 2H), 5,78-5,68 (м, 1H), 4,58-4,51 (м, 0,5H), 4,32 (д, J=13,5 Гц, 0,5H), 4,22-4,15 (м, 0,5H), 4,04-3,92 (м, 1,5H), 3,17 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,07 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H).

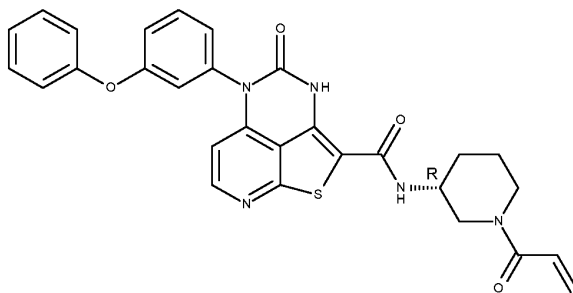
Пример 526. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенилпиперидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 4-фенилпиперидин-2-амин на стадии С и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,75-8,66 (м, 1H), 8,34-8,30 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 3H), 6,84-6,69 (м, 1H), 6,28-6,22 (м, 1H), 6,21-6,12 (м, 1H), 5,77-5,65 (м, 1H), 4,35-3,86 (м, 3H), 3,21-3,09 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,13-1,97 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H).

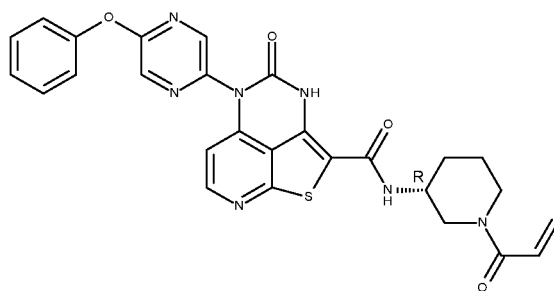
Пример 527. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично примеру 506 с применением 3-феноксианилина вместо 6-феноксипиперидин-3-амин на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 539,6; m/z по результатам анализа: 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,18 (уш. с, 1H), 8,35 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,03-8,15 (м, 1H), 7,61 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,15-7,22 (м, 3H), 7,09-7,15 (м, 2H), 6,72-6,88 (м, 1H), 6,06-6,16 (м, 2H), 5,65-5,73 (м, 1H), 4,43-4,52 (м, 0,5H), 4,17-4,27 (м, 0,5H), 3,94-4,11 (м, 1H), 3,72-3,84 (м, 1H), 3,04-3,15 (м, 0,5H), 2,92-3,04 (м, 0,5H), 2,71-2,84 (м, 0,5H), 2,60-2,70 (м, 0,5H), 1,88-1,98 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,57-1,73 (м, 1H), 1,35-1,51 (м, 1H).

Пример 528. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

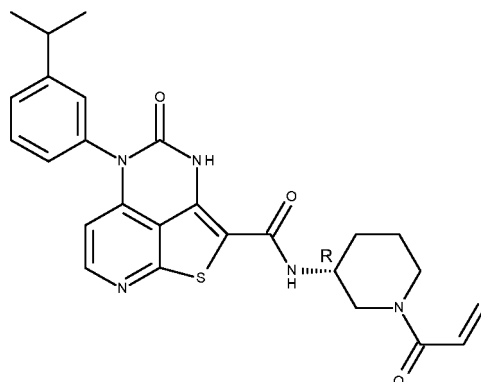


Стадия А. 5-Феноксипиразин-2-амин. Смесь фенола (1,75 г, 18,6 ммоль), 5-бромпиразин-2-амина (3,0 г, 17 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,85 г, 24,1 ммоль),  $\text{CuI}$  (330 мг, 1,72 ммоль),  $N,N$ -диметилглицина (180 мг, 1,75 ммоль) в диоксане барботировали  $\text{N}_2$  и нагревали до  $115^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (2,0 г, выход 62%).

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-еноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 5-феноксипиразин-2-амина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,51-8,44 (м, 1H), 8,38-8,26 (м, 2H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,33-7,20 (м, 3H), 6,86-6,70 (м, 1H), 6,39-6,31 (м, 1H), 6,25-6,11 (м, 1H), 5,80-5,65 (м, 1H), 4,57-3,85 (м, 3H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,99-2,79 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,8-1,66 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H).

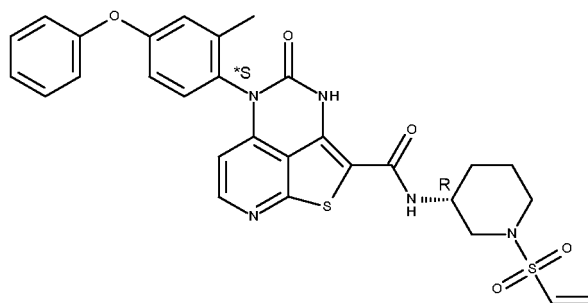
Пример 529. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии Е-I в примере 1 и с применением 3-изопропиланилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 489, 6;  $m/z$  по результатам анализа: 490,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32-8,26 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,83-6,74 (м, 1H), 6,27-6,15 (м, 1H), 6,11-6,05 (м, 1H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,43-4,18 (м, 1H), 4,18-3,90 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 3,03-2,83 (м, 2H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,65-1,51 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 6H).

Пример 530. (R)-5-( $^*\text{S}$ )-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



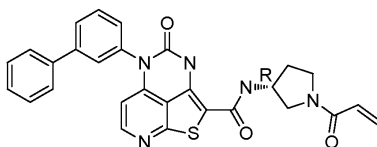
Стадия А. (R)-трет-бутил 3-(5-( $^*\text{S}$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1 стадии А-Г (включая способ А хирального разделения для получения атропизомера \*S после стадии F) в примере 1 и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(\*)S-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил (3-(5-(\*)S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,167 ммоль) в 6 М HCl (15 мл в MeOH) концентрировали досуха с получением желтого твердого вещества. Остаток разбавляли в DCM (30 мл) и добавляли триэтиламин (84 мг, 0,84 ммоль), а затем этенсульфонилхлорид (21 мг, 0,17 ммоль). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бело-желтого твердого вещества (54 мг, выход 54%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, 589,7; m/z по результатам анализа: 590,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,74-6,57 (м, 1H), 6,18 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,13-6,02 (м, 2H), 4,14-4,00 (м, 1H), 3,83-3,68 (м, 1H), 3,63-3,47 (м, 1H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,03-1,85 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

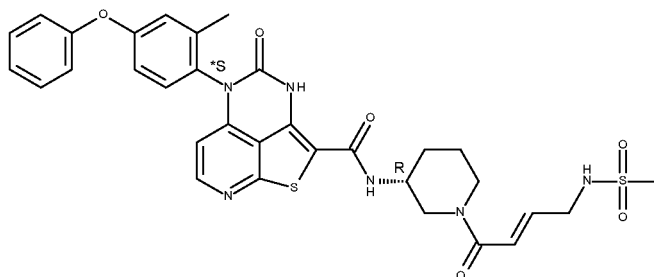
Пример 531. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амин (промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 509,6; m/z по результатам анализа: 510,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,73-7,58 (м, 4H), 7,49-7,30 (м, 4H), 6,68-6,50 (м, 1H), 6,32-6,21 (м, 1H), 6,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,78-5,65 (м, 1H), 4,67-4,55 (м, 1H), 4,00-3,45 (м, 4H), 2,37-2,18 (м, 1H), 2,17-1,97 (м, 1H).

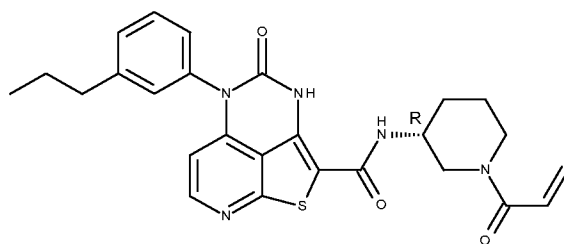
Пример 532. (R,E)-5-(\*)S-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамидо)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R,E)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 520) (157 мг, 0,269 ммоль) и триэтиламина (55 мг, 0,54 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (31 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь диспергировали между DCM и водой, органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, затем при помощи препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (137 мг, выход 76,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 660,8; m/z по результатам анализа: 661,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,17 (с, 1H), 8,35-8,28 (м, 1H), 8,13-7,99 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,64-6,55 (м, 2H), 6,00-5,91 (м, 1H), 4,51-4,12 (м, 1H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 3H), 3,11-2,90 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,76-2,58 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 1H).

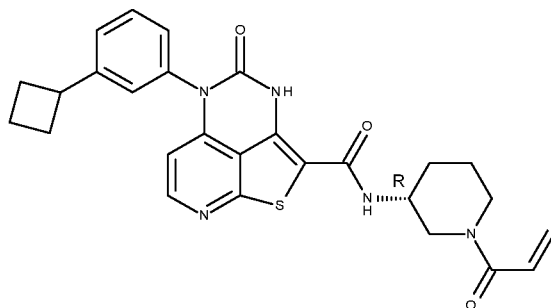
Пример 533. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-пропилфенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 3-пропил анилина на стадии С и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ , 489,6; m/z по результатам анализа: 491,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29-8,26 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,76-5,68 (м, 1H), 4,56-4,26 (м, 1H), 4,20-3,92 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,68 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 3H), 1,62-1,53 (м, 1H), 0,96 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Пример 534. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В микроволновую пробирку, содержащую мешалник, добавляли 2-хлор-4-иод-пиридин-3-карбонитрил (1,152 г, 4,356 ммоль) и 3-циклобутиланилин (636 мг, 4,32 ммоль) DPEphos (126 мг, 0,234 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (40,6 мг, 0,181 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,22 г, 6,81 ммоль). Диоксан (10 мл) добавляли к реакционной смеси посредством шприца и дегазировали в вакууме в течение 1 мин, затем отводили в атмосферу азота. Реакционную смесь нагревали до температуры  $130^\circ C$  в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (1,5 г, 0,411 ммоль) в виде раствора в диоксане (6 мл) и эвакуировали, вакуумировали и затем продували азотом. Реакционную смесь затем перемешивали при  $130^\circ C$  в течение 1 ч. с последующей обработкой одной порцией твердого CDI (2,19 г, 13,5 ммоль), повторно герметизировали и перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и собирали органическую фазу. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и высушивали объединенные органические слои над безводным  $MgSO_4$ , концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде серовато-белого твердого вещества (1,49 г, выход 62,3%).

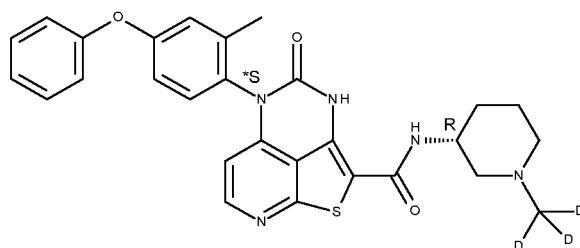
Стадия В. (R)-5-(3-Циклобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,163 г, 2,124 ммоль) в диоксане (11 мл) обрабатывали 4 М HCl-диоксаном (11 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Добавляли  $Et_2O$  (20 мл) и выделяли фильтрованием образовавшийся желтый осадок и высушивали в течение ночи в вакууме с получением указанного в названии соединения (858,5 мг, выход 77,68%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали аналогичным путем, как в способе 1 стадия I пример 1. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{27}N_5O_3S$ , 501,6; m/z по результатам анализа: 502,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,23 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,46-7,38 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,33-7,27 (с, 1H), 7,25-7,19 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,26-6,17 (м, 1H), 6,15-6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,80-5,68 (м, 1H), 4,60-4,27 (м, 1H), 4,23-3,92 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,24-3,12 (м, 1H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 2H), 2,27-2,16 (м, 2H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H).

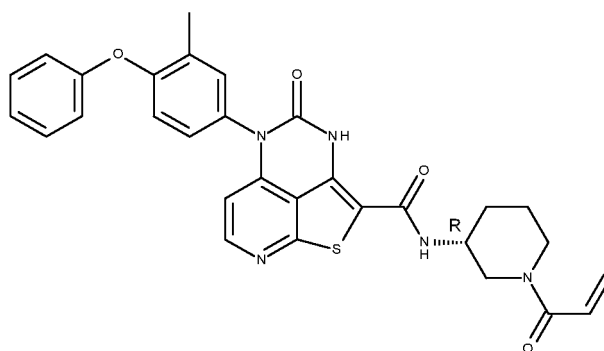
Пример 535. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-тридеутерометилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) (100 мг, 0,187 ммоль) и дидейтериоформальдегида (1,1 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли цианобородейтерид натрия (49 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали досуха и очищали остаток с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (выход 65 мг, выход 97%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>D<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 516,6; m/z по результатам анализа: 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,23-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,18-3,05 (м, 1H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 1H).

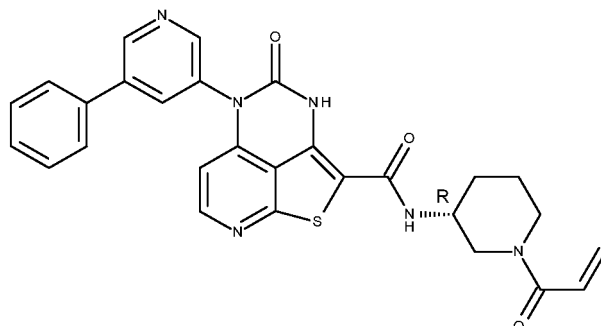
Пример 536. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С, и с применением 2-метил-4-фенокси-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 553,6; m/z по результатам анализа: 554,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 3H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 3H), 6,87-6,75 (м, 1H), 6,27-6,15 (м, 2H), 5,80-5,70 (м, 1H), 4,59-4,27 (м, 1H), 4,22-3,92 (м, 2H), 3,24-3,12 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,95-1,51 (м, 3H).

Пример 537. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

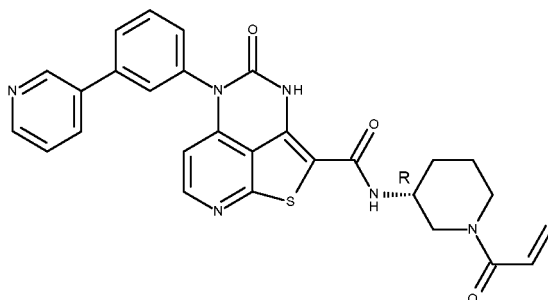


Указанное в названии соединение получали с применением стадии А в процедуре, описанной в примере 526, с применением 5-фенилпиридин-3-амина вместо 4-фенилпиридин-2-амина и с применением способа 1 стадии Е-І в примере 1 и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,05-8,92 (м, 1H), 8,70-8,54 (м, 1H), 8,40-8,28 (м, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,55-7,41 (м, 3H), 6,83-6,69 (м, 1H), 6,29-6,22 (м, 1H), 6,21-6,15 (м, 1H), 5,79-5,65

(м, 1H), 4,31-3,88 (м, 3H), 3,22-3,06 (м, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 176-1,65 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H).

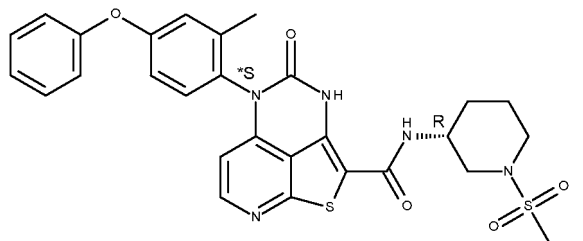
Пример 538. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 3-(3-пиридил)анилина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6; m/z по результатам анализа: 525,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,87 (с, 1H), 8,61-8,47 (м, 1H), 8,37-8,25 (м, 1H), 8,22-8,08 (м, 1H), 7,95-7,68 (м, 3H), 7,60-7,46 (м, 2H), 6,89-6,69 (м, 1H), 6,27-6,12 (м, 2H), 5,82-5,64 (м, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 4,36-4,13 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,13-1,96 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,64-1,51 (м, 1H).

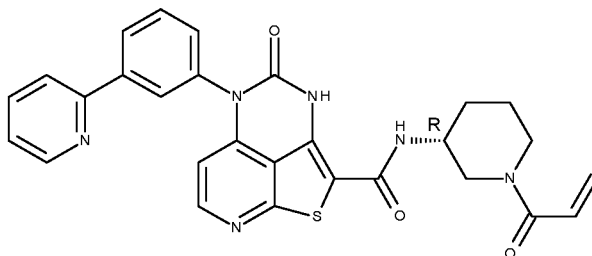
Пример 539. (R)-N-(1-(Этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадии А-В из процедуры согласно примеру 530 с применением этансульфонил хлорида на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_5S_2$ , 591,7; m/z по результатам анализа: 592,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29-8,23 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 5,95-5,91 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,97 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,18 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Пример 540. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор 5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 57) (1,5 г, 3,8 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,77 г, 3,8 ммоль), триэтиламина (0,78 г, 7,7 ммоль) и НАТУ (1,46 г, 3,84 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и отфильтровывали осадок с получением указанного в названии соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,6 г, выход 73%).

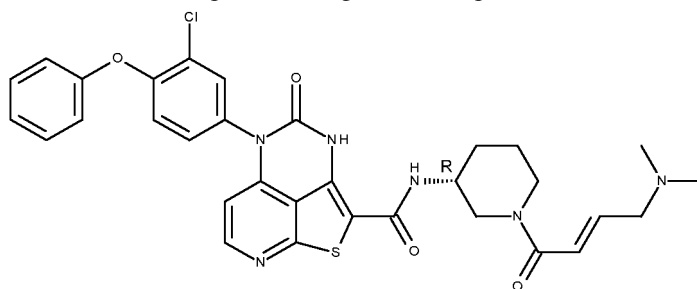
Стадия В. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил 3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидина-1-карбоксилата (400 мг, 0,70 ммоль), триме-

тил(2-пиридил)силан (186 мг, 0,770 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 мг, 0,035 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в MeOH (4 мл) и насыщенном водном растворе HCl (4 мл) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 73%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадия I в примере 1, с применением (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,61-8,54 (м, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 7,91-7,77 (м, 2H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 6,82-6,68 (м, 1H), 6,23-6,09 (м, 2H), 5,76-5,60 (м, 1H), 4,58-4,16 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,93-2,74 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 1H).

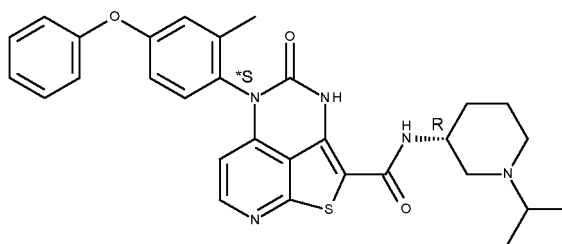
Пример 541. (R,E)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 75 с применением (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и (R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 581) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 631,1; m/z по результатам анализа: 631,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,41 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 1H), 7,77-7,60 (м, 1H), 7,48-7,31 (м, 3H), 7,25-7,10 (м, 2H), 7,09-6,89 (м, 2H), 6,92-6,78 (м, 1H), 6,77-6,60 (м, 1H), 6,32-6,18 (м, 1H), 4,54-3,86 (м, 3H), 3,78-3,60 (м, 2H), 3,25-3,06 (м, 1H), 2,98-2,80 (м, 1H), 2,77-2,60 (м, 6H), 2,15-1,97 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,81-1,46 (м, 2H).

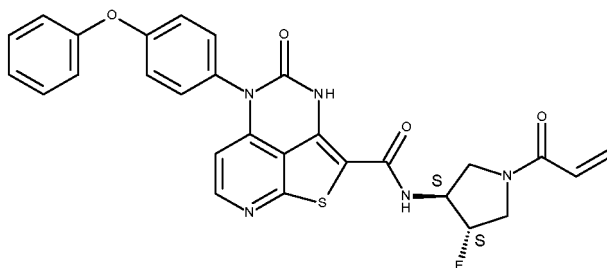
Пример 542. (R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 98) (90 мг, 018), MeOH (2 мл) и ацетона (3 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (76 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 541,7; m/z по результатам анализа: 542,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,40-4,26 (м, 1H), 3,54-3,40 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,01-2,79 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,39-1,31 (м, 6H).

Пример 543. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



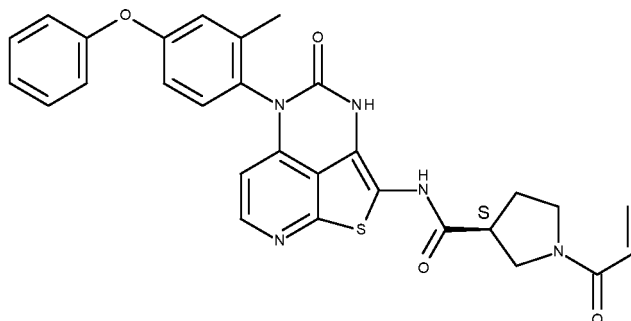
Стадия А. (3S,4S)-трет-Бутил 3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору (3S,4S)-терт-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (11,85 мл, 1,185 ммоль), диизопрропилэтиламина (0,622 мл, 3,56 ммоль) и THF (5 мл) при 0°C добавляли 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (0,500 г, 1,19 ммоль) по каплям и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM, концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (480 мг, выход 69%).

Стадия В. N-((3S,4S)-4-Фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (3S,4S)-трет-бутил-3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,68 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TFA (11 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, выход 90%).

Стадия С. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 1 стадия I в примере 1 с применением N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,63 (с, 1H), 8,28 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,44-7,28 (м, 4H), 7,22-7,06 (м, 5H), 6,36 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 6,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,72 (тfl, J=8,3, 4,5 Гц, 1H), 5,34-5,22 (м, 1H), 4,84 (дт, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 4,67 (дт, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 4,05-3,69 (м, 4H).

Пример 544. (S)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид.



Стадия А. (S)-трет-Бутил 3-((5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат. Раствор (3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (33,3 мг, 0,155 ммоль), НАТУ (73,6 мг, 0,194 ммоль) и триэтиламина (39 мг, 0,39 ммоль) в безводном DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 2-амино-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он (промежуточное соединение 56) (50 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (выход 42 мг, выход 56%).

Стадия В. (S)-N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид. Раствор (S)-трет-бутил-3-((5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (42 мг, 0,072 ммоль) в 6 М HCl в MeOH (12 мл) концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, выход 100%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

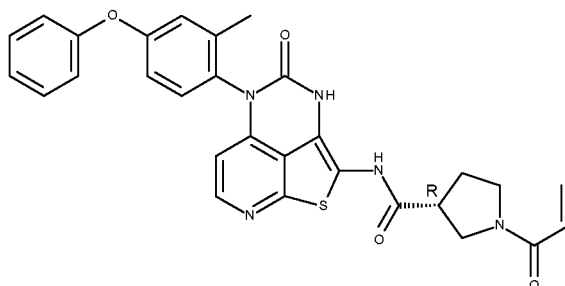
Стадия С. (S)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали анало-



гичным путем, как в способе 1 стадия I пример 1. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,17-8,07 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,68-6,54 (м, 1H), 6,32-6,23 (м, 1H), 5,98-5,88 (м, 1H), 5,78-5,68 (м, 1H), 3,99-3,79 (м, 2H), 3,78-3,61 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 0,5H), 3,25-3,17 (м, 0,5H), 2,38-2,16 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

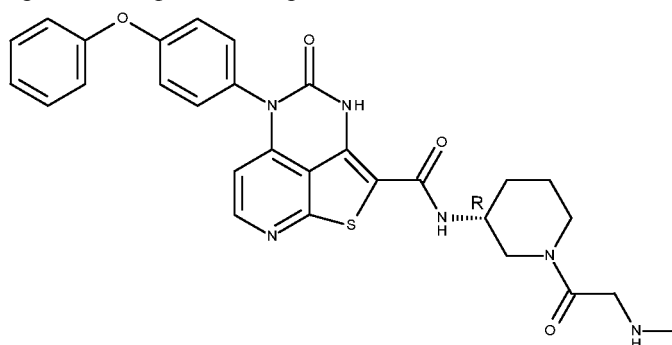
Пример 545. (R)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением этапов А-С в процедуре, описанной в примере 544, и применяя (3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновую кислоту вместо (3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты на стадии А, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6;  $m/z$  по результатам анализа: 540,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,21-8,06 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,25 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,68-6,54 (м, 1H), 6,34-6,20 (м, 1H), 5,97-5,87 (м, 1H), 5,80-5,68 (м, 1H), 3,99-3,80 (м, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 0,5H), 3,27-3,18 (м, 0,5H), 2,37-2,16 (м, 2H), 2,13 (с, 3H).

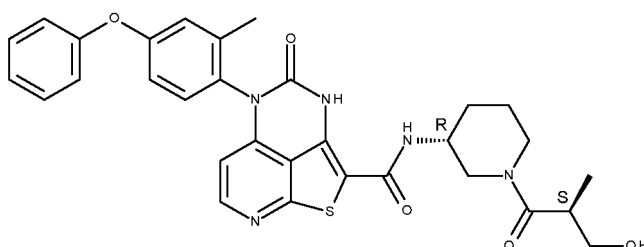
Пример 546. (R)-N-(1-(2-(Метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В микроволновую пробирку добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) (150 мг, 0,309 ммоль), саркозин (41,3 мг, 0,463 ммоль), THF (4 мл) и HATU (352 мг, 0,927 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновой печи при  $100^\circ C$  в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (125 мг, выход 72,7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,15 (дд,  $J=29,9$ , 5,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,24-6,96 (м, 7H), 5,95 (дд,  $J=22,3$ , 5,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 3H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,44-3,19 (м, 4H), 1,89 (р,  $J=6,3$ , 5,6 Гц, 2H), 1,81-1,59 (м, 2H).

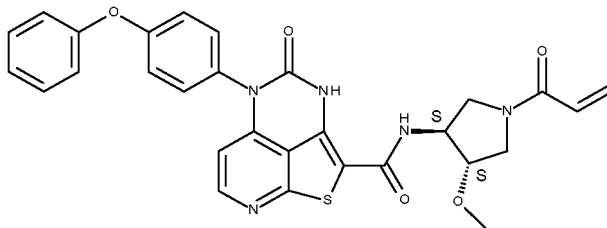
Пример 547. N-((R)-1-((S)-3-Гидрокси-2-метилпроаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869, 100 мг, 0,187 ммоль), (2S)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (35,0 мг, 0,279 ммоль), НАТУ (106 мг, 0,279 ммоль) и триэтиламина (0,052 мл, 0,37 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_5S$ , 585,7;  $m/z$  по результатам анализа: 586,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,07 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,39-4,26 (м, 1H), 4,24-3,89 (м, 2H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,17-2,96 (м, 2H), 2,95-2,68 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,94-1,78 (м, 1H), 1,75-1,52 (м, 2H), 1,11-0,99 (м, 3H).

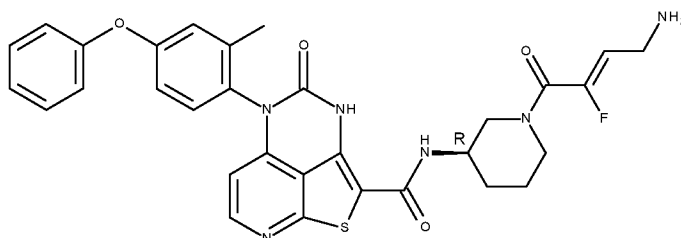
Пример 548. N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метокси-циклопентанкарбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,15  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,67 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,30 (дд,  $J=5,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,32 (ддт,  $J=10,1, 7,9, 3,3$  Гц, 2H), 7,21-7,07 (м, 5H), 6,41-6,30 (м, 2H), 6,10 (дд,  $J=5,4, 1,1$  Гц, 1H), 5,69 (тд,  $J=7,8, 4,8$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 1H), 3,49 (д,  $J=32,6$  Гц, 3H).

Пример 549. (R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



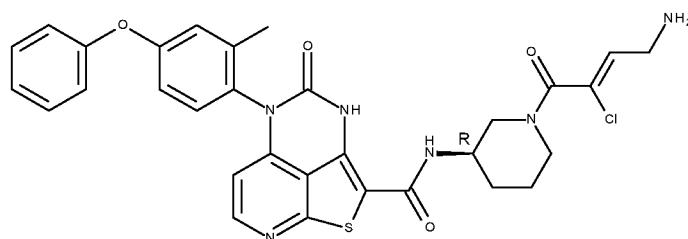
Стадия А. (R,Z)-трет-бутил (3-фтор-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)метилкарбамат. Раствор (E)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фтор-бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 52) (105 мг, 0,480 ммоль), НАТУ (182 мг, 0,480 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2,00 ммоль) в безводном DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) (200 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (124 мг, выход 24,0%).

Стадия В. (R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R,Z)-трет-бутил(3-фтор-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)метилкарбамата (124 мг, 0,0973 ммоль) в 6 М HCl в MeOH (10 мл) концентрировали досуха при 50°C и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения с виде светло-желтого твердого вещества (25 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}FN_6O_4S$ , 600,7;  $m/z$  по результатам анализа: 601,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,19 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 3H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,07-5,93 (м, 1H), 5,80-5,64 (м, 1H), 4,35-3,88 (м, 3H), 3,65-3,40 (м, 2H), 3,27-2,94 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,85-1,69 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H).

Пример 550. (R,Z)-N-(1-(4-Амино-2-хлорбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-

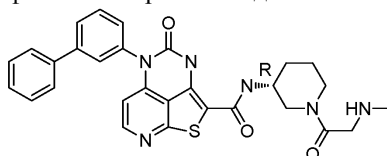
феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного примеру 75 с применением (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) и с применением (Z)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-хлор-бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 53). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$ , 617,1;  $m/z$  по результатам анализа: 617,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40-8,29 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,36-6,15 (м, 1H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,31-3,70 (м, 5H), 3,09-2,78 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 4H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 1H).

Пример 551. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



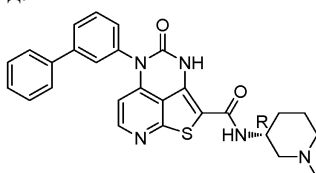
Стадия А. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амина (промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ , 469,56;  $m/z$  по результатам анализа: 470,3  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-трет-Бутил (2-(3-(5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил-2-оксоэтил)карбамата К раствору 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (промежуточное соединение 21) (0,189 г, 1,00 ммоль), НАТУ (0,38 г, 1,0 ммоль) и триэтиламина (0,202 г, 2,00 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (0,47 г, 1,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (0,577 г, выход 90,0%).

Стадия С. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил(2-(3-(5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил (метил)карбамата (0,256 г, 0,400 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли насыщенную водную HCl (1,5 мл). Смесь концентрировали досуха и остаток диспергировали между DCM и 10% водным  $NH_3$ . Органический слой собирали и очищали посредством препаративной ТСХ с получением указанного в названии соединения (86 мг, выход 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_3S$ , 540,6;  $m/z$  по результатам анализа: 541,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,95-8,60 (уш, 1H), 8,36-8,27 (м, 1H), 8,27-8,10 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 3H), 7,48-7,34 (м, 4H), 6,11-6,02 (м, 1H), 4,46-3,94 (м, 3H), 3,92-3,73 (м, 1H), 3,72-3,50 (м, 1H), 3,20-2,92 (м, 2H), 2,87-2,63 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,55-1,35 (м, 1H).

Пример 552. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий,

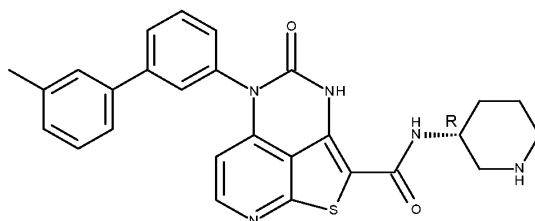
аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амин

(промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ , 469,56; m/z по результатам анализа: 470,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (188 мг, 0,400 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли формальдегид (2 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (339 мг, 1,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляли DCM (50 мл), MeOH (5 мл) и воду (30 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха и очищали с помощью ТСХ (MeOH/DCM=1/20) с получением указанного в названии соединения (69 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ , 483,6; m/z по результатам анализа: 484,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,29-8,23 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 2H), 6,07-5,99 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,43 (уш, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,39-1,28 (м, 1H).

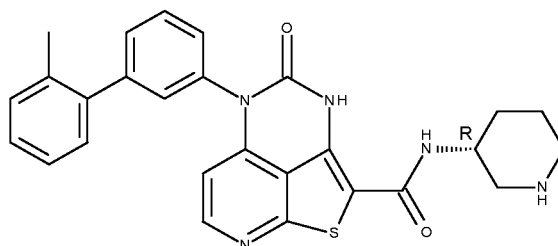
Пример 553. (R)-5-(3'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидина-1-карбоксилата (пример 540, стадия А) (400 мг, 0,70 ммоль), м-толилбороновой кислоты (105 мг, 0,770 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 мг, 0,035 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (148 мг, 1,40 ммоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией. Твердое вещество растворяли в MeOH (4 мл) и насыщенном водном растворе HCl (4 мл) и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ , 483,6; m/z по результатам анализа: 484,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 1H), 6,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 2H).

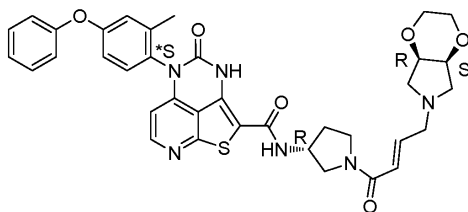
Пример 554. (R)-5-(2'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуру, описанную в примере 553 стадия В, и применяя о-толилбороновую кислоту вместо м-толилбороновой кислоты с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ , 483,6; m/z по результатам анализа: 484,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 4H), 6,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,16-4,04 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H).

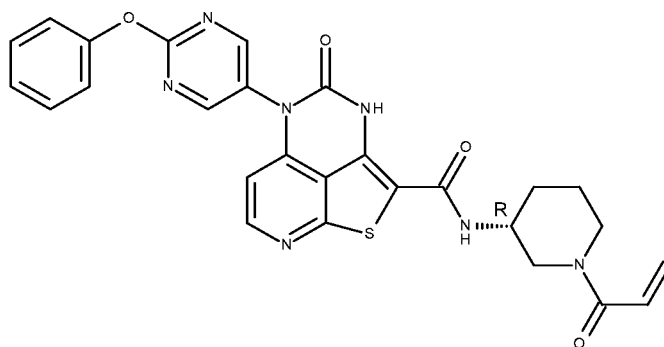
Пример 555. 5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного примеру 75 с применением (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 36) и (E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 72). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S, 680,8; m/z по результатам анализа: 681,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,27 (м, 1H), 7,45-7,26 (м, 3H), 7,20-6,93 (м, 5H), 6,87-6,73 (м, 1H), 6,62-6,45 (м, 1H), 6,11-6,01 (м, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 4,00-3,71 (м, 4H), 3,62-3,41 (м, 6H), 3,14-3,01 (м, 2H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,39-2,01 (м, 5H).

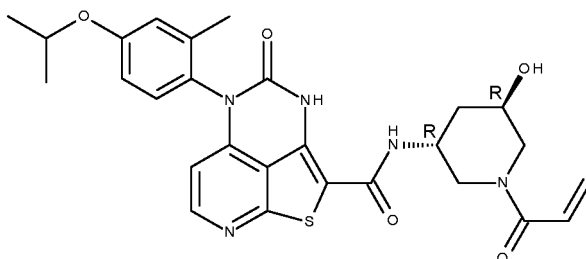
Пример 556. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии А-Г в примере 1 и с применением 2-хлор-5-нитропиримидина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с использованием 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71 (с, 2H), 8,36-8,31 (м, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 3H), 6,83-6,68 (м, 1H), 6,38-6,32 (м, 1H), 6,22-6,12 (м, 1H), 5,77-5,64 (м, 1H), 4,35-3,86 (м, 3H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H).

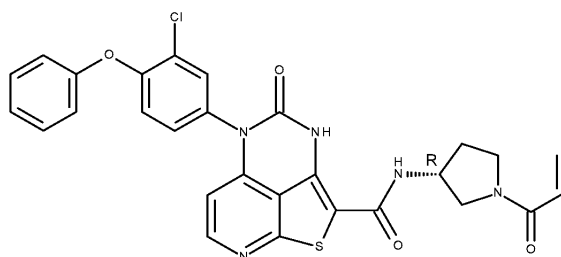
Пример 557. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали таким же образом, как в примере 33, стадии А-Д, и с применением (3R,5S)-tert-бутил-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии Д. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 535,6; m/z по результатам анализа: 536,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,84-6,69 (м, 1H), 6,28-6,01 (м, 2H), 5,78-5,62 (м, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,60-3,81 (м, 4H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,19-1,83 (м, 5H), 1,39-1,29 (м, 6H).

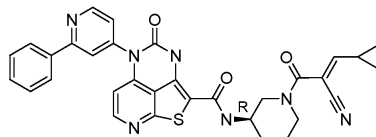
Пример 558. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-I в примере 1 и с применением 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$ , 560,0;  $m/z$  по результатам анализа: 560,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35-8,30 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,67-6,52 (м, 1H), 6,31-6,24 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,78-5,69 (м, 1H), 4,66-4,55 (м, 1H), 4,02-3,47 (м, 4H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 1H).

Пример 559. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



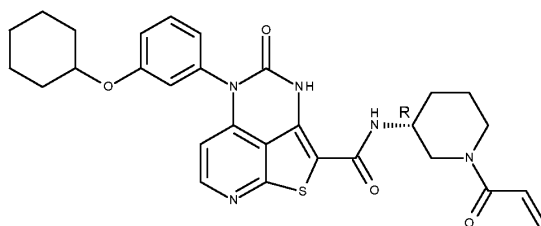
Стадия А. 2-Фенилпиридин-4-амин. К перемешиваемому раствору 2-хлорпиридин-4-амина (64,0 г, 498 ммоль) в толуоле (800 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (72,9 г, 597 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (28,8 г, 24,9 ммоль),  $Na_2CO_3$  (105,5 г, 995,6 ммоль) и воду (500 мл) и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, трижды экстрагировали этилацетатом и концентрировали объединенные органические фазы досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (60 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В. (R)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям С-F в примере 1 и с применением 2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным примеру 75 (R)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамиду и с применением (E)-2-циано-3-циклопропилакриловой кислоты (промежуточное соединение 17) вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{27}N_7O_3S$ , 589,7;  $m/z$  по результатам анализа: 590,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,88-8,84 (м, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 3H), 7,53-7,41 (м, 4H), 6,58-6,50 (м, 1H), 6,35-6,29 (м, 1H), 4,23-3,89 (м, 3H), 3,22-2,91 (м, 2H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,77-1,56 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 1H), 0,92-0,80 (м, 1H).

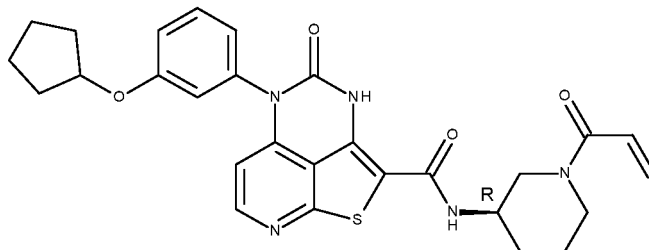
Пример 560. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(циклогексокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям А-I в примере 1 и с применением циклогексил метансульфоната и 3-нитрофенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{31}N_5O_4S$ , 545,7;  $m/z$  по результатам анализа: 546,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,84-6,71 (м, 1H), 6,25-6,15 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,77-5,64 (м, 1H), 4,54-4,28 (м, 2H), 4,23-3,89 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 3H), 1,89-1,67 (м, 4H), 1,61-1,47 (м, 4H), 1,43-1,26 (м, 3H).

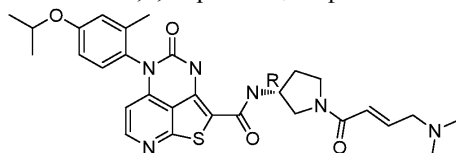
Пример 561. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(циклопентилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 33 стадии А-Д и с применением стадий А, С-Е и с применением 3-нитрофенола и 2-йодпропана вместо 3-метил-4-нитрофенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,44-8,33 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,07-6,97 (м, 2H), 6,90-6,78 (м, 1H), 6,27-6,15 (м, 2H), 5,84-5,72 (м, 1H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,38-3,93 (м, 3H), 3,26-3,06 (м, 1H), 2,97-2,78 (м, 1H), 2,14-1,91 (м, 4H), 1,90-1,75 (м, 6H), 1,71-1,64 (м, 2H).

Пример 562. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

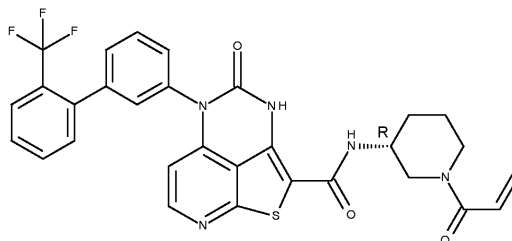


Стадия А. (R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали аналогично примеру 33 стадии А-Д при применении (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного примеру 75 с применением с (R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 562,7;  $m/z$  по результатам анализа: 563,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,33-8,23 (м, 1H), 7,29-7,13 (м, 1H), 7,01-6,86 (м, 2H), 6,83-6,58 (м, 2H), 6,08-5,97 (м, 1H), 4,72-4,53 (м, 2H), 4,09-3,44 (м, 6H), 2,80-2,66 (м, 6H), 2,42-2,20 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 4H), 1,41-1,24 (м, 6H).

Пример 563. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору 5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 57) (3,5 г, 9,0 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (3,6 г, 18 ммоль), НАТУ (5,1 г, 13 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,3 г, 18 ммоль) и размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и осадок разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, встряхивали с соевым раствором и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (3,0 г, выход 58%).

Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-

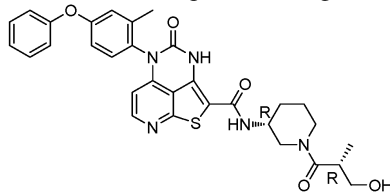
тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,314 ммоль), [2-(трифторметил)фенил]борной кислоты (90,0 мг, 0,474 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30,0 мг, 0,0367 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (7 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) барботировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 75%).

Стадия С. ((R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,235 ммоль) в насыщенной водной HCl (2 мл) и MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (110 мг, выход 87%), которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии I в примере 1, с получением указанного в названии соединения (67 мг, выход 55%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 591,6; m/z по результатам анализа: 592,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,11 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-7,99 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,54-7,34 (м, 4H), 6,86-6,65 (м, 1H), 6,13-6,01 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,70-5,58 (м, 1H), 4,51-4,10 (м, 1H), 4,06-3,88 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,15-2,89 (м, 1H), 2,81-2,56 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,48-1,31 (м, 1H).

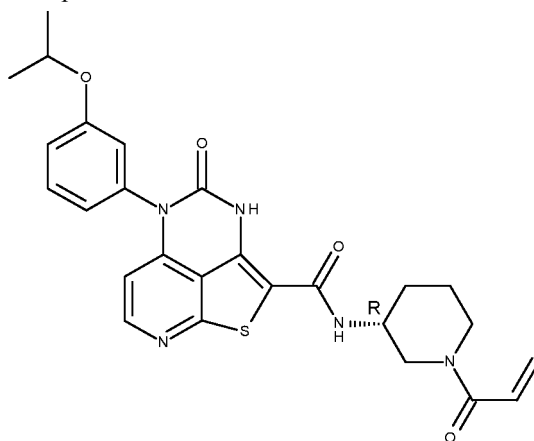
Пример 564. N-((R)-1-((R)-3-Гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (35 мг, 0,28 ммоль) HATU (106 мг, 0,279 ммоль) и триэтиламина (0,0521 мл, 0,347 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) (100 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (20 мг, выход 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 585,7; m/z по результатам анализа: 586,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 3H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,54-4,17 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,19-3,02 (м, 2H), 2,91-2,78 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,86-1,66 (м, 2H), 1,62-1,45 (м, 1H), 1,16-1,02 (м, 3H).

Пример 565. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



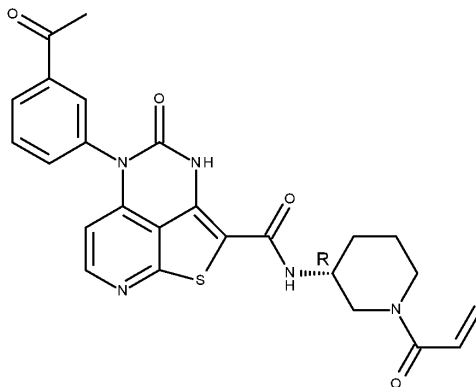
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С, и с применением 3-изопропоксианилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС



(ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_4S$ , 505,6;  $m/z$  по результатам анализа: 506,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,23-10,06 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 8,39-8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,12-8,00 (м, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,87-6,72 (м, 1H), 6,15-6,07 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 6,06-6,00 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,74-5,65 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 4,67-4,56 (м, 1H), 4,53-4,16 (м, 1H), 4,11-3,93 (м, 1H), 3,85-3,73 (м, 1H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 6H).

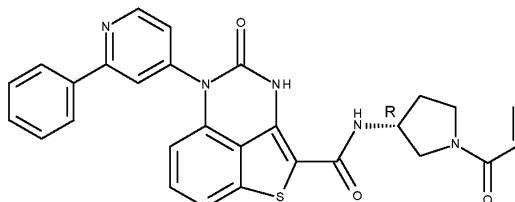
Пример 566. (R)-5-(3-Ацетилфенил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-Е, и применяя 1-(3-аминофенил)этанол вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{23}N_5O_4S$ , 489,6;  $m/z$  по результатам анализа: 490,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,31-10,12 (м, 1H), 8,38-8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,17-8,04 (м, 3H), 7,82-7,72 (м, 2H), 6,89-6,71 (м, 1H), 6,18-6,08 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 6,06-5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,72-5,64 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 4,54-4,16 (м, 1H), 4,11-3,95 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 1H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,82-2,64 (м, 1H), 2,64-2,57 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,83-1,58 (м, 2H), 1,51-1,37 (м, 1H).

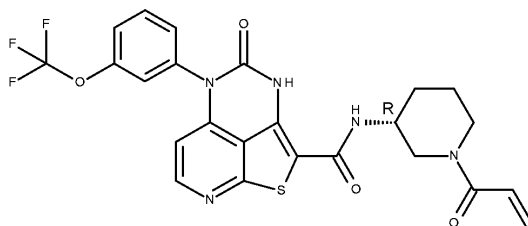
Пример 567. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям С-Н в примере 1 и с применением 2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{22}N_6O_3S$ , 510,6;  $m/z$  по результатам анализа: 511,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,87-8,80 (м, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 8,05-7,98 (м, 3H), 7,51-7,41 (м, 4H), 6,66-6,52 (м, 1H), 6,30-6,22 (дд,  $J=16,4, 2,9$  Гц, 2H), 5,76-5,70 (м, 1H), 4,67-4,56 (м, 1H), 4,02-3,48 (м, 4H), 2,38-2,21 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 1H).

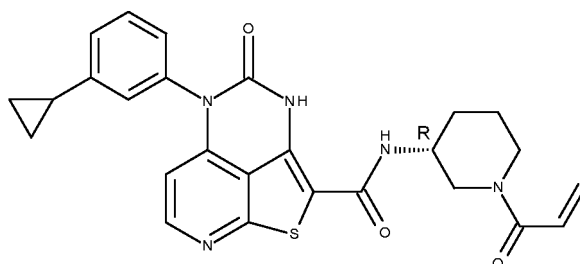
Пример 568. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии В-І в примере 1 и с применением 1-нитро-3-(трифторметокси)бензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксибензола на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$ , 531,5;  $m/z$  по результатам анализа: 532,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,55-7,44 (м, 3H), 6,87-6,70 (м, 1H), 6,24-6,14 (м, 1H), 6,13-6,06 (м, 1H), 5,78-5,64 (м, 1H), 4,56-4,25 (м, 1H), 4,21-3,86 (м, 2H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,97-2,81 (м, 1H), 2,12-1,94 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 1H).

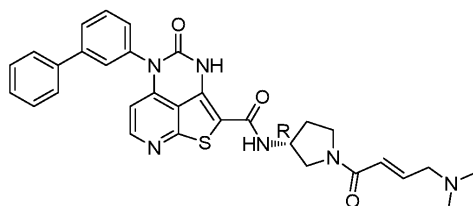
Пример 569. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 3-циклопропиланилина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 487,6;  $m/z$  по результатам анализа: 488,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,31-8,22 (м, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,25-6,13 (м, 1H), 6,11-6,03 (м, 1H), 5,78-5,67 (м, 1H), 4,56-4,26 (м, 1H), 4,21-3,90 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,97-2,81 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,63-1,52 (с, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,79-0,70 (м, 2H)

: (R,E)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



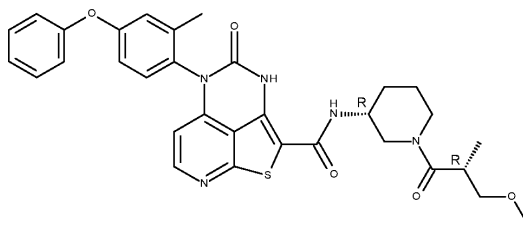
Стадия А. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амин (промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , 455,53;  $m/z$  по результатам анализа: 456,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,76-7,59 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 3H), 7,39-7,30 (м, 1H), 6,18 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,63-4,5,3 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 1H).

Стадия В. (R,E)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (34 мг, 0,26 ммоль), НАТУ (100 мг, 0,264 ммоль) и триэтиламина (111 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (78 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 566,7;  $m/z$  по результатам анализа: 567,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 3H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,36-7,28 (м, 1H), 6,85-6,69 (м, 1H), 6,58-6,41 (м, 1H), 6,18-6,10 (м, 1H), 4,67-4,51 (м, 1H), 4,00-3,45 (м, 4H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,35-2,18 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H).

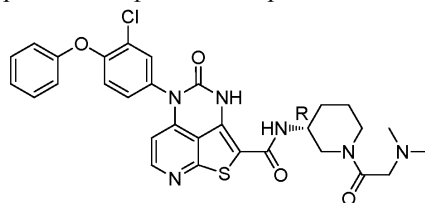
Пример 571. N-((R)-1-((R)-3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии G в примере 1, и с применением (2R)-1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-3-метокси-2-метил-пропан-1-она (промежуточное соединение 50) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, 100% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ , 599,7;  $m/z$  по результатам анализа: 600,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 7,07-6,98 (м, 3H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,96-3,71 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 3H), 3,16-3,12 (м, 1H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,51-1,35 (м, 1H), 1,06-0,91 (м, 3H)

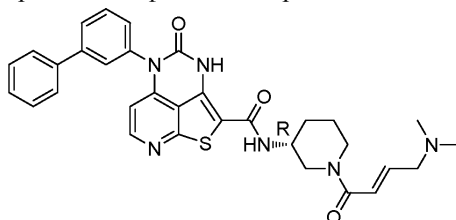
Пример 572. (R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного примеру 75 с применением (R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 581) и с применением 2-(диметиламино)уксусной кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}ClN_6O_4S$ , 605,1;  $m/z$  по результатам анализа: 606,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,36-8,28 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 3H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,27-6,16 (м, 1H), 4,56-4,30 (м, 1H), 4,25-4,06 (м, 2H), 4,03-3,56 (м, 2H), 3,15-2,97 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 7H), 2,11-1,49 (м, 4H).

Пример 573. (R,E)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



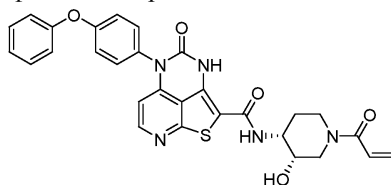
Стадия А. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии C-G в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амин (промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидина-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ , 469,56;  $m/z$  по результатам анализа: 470,3  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R,E)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (52 мг, 0,40 ммоль), НАТУ (152 мг, 0,400 ммоль) и триэтиламина (81 мг, 0,80 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (188 мг, 0,400 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (101 мг, выход 42,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{32}N_6O_3S$ , 580,7;  $m/z$  по результатам анализа: 581,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,08 (м, 3H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 6,59-6,51 (м, 2H), 6,03-5,96 (м, 1H), 4,46-3,68 (м, 3H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,80-2,52 (м, 1H), 2,12 (с, 6H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,68-1,53 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 1H).

Пример 1. N-{(цис)-1-Акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-

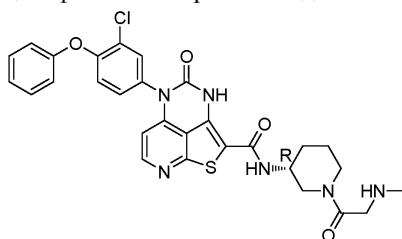
дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в способе 1 стадия I в примере 1 и с применением N-(цис-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 659). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6; m/z по результатам анализа: 556,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25-7,08 (м, 4H), 6,71 (дд, J=16,9, 10,6 Гц, 1H), 6,32-6,17 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,81-5,67 (м, 2H), 5,38 (с, 1H), 4,74-4,63 (м, 2H), 4,28-3,99 (м, 4H), 3,58 (с, 1H), 2,08-1,79 (м, 2H).

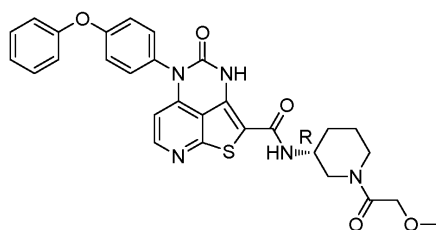
Пример 575. (R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусной кислоты (61 мг, 0,32 ммоль), НАТУ (123 мг, 0,323 ммоль) и триэтиламина (136 мг, 1,35 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли (R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 581) (150 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией ( $SiO_2$ ) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разводили 6 М HCl/MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (101 мг, выход 99,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}ClN_6O_4S$ , 591,1; m/z по результатам анализа: 591,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,36-8,27 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,46-7,28 (м, 3H), 7,21-7,11 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,25-6,15 (м, 1H), 4,52-4,21 (м, 1H), 4,18-4,03 (м, 2H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,89-3,56 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,95-1,50 (м, 3H).

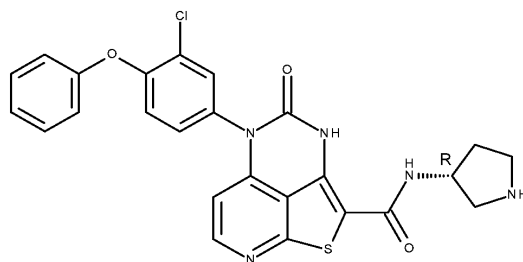
Пример 576. (R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В микроволновую пробирку добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) (200 мг, 0,412 ммоль), метоксиуксусную кислоту (57 мг, 0,62 ммоль), THF (10 мл) и НАТУ (470 мг, 1,24 ммоль). Реакцию нагревали в микроволновой печи до температуры 100°C в течение 5 мин. Реакцию разбавляли DCM и промывали водой. Реакцию очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (210 мг, выход 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_5S$ , 557,6; m/z по результатам анализа: 557,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,53 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,37 (к, J=7,0, 6,4 Гц, 3H), 7,29 (с, 2H), 7,21-7,02 (м, 3H), 6,05 (дд, J=24,2, 5,5 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,66-3,51 (м, 5H), 3,30 (с, 3H), 1,97-1,54 (м, 4H).

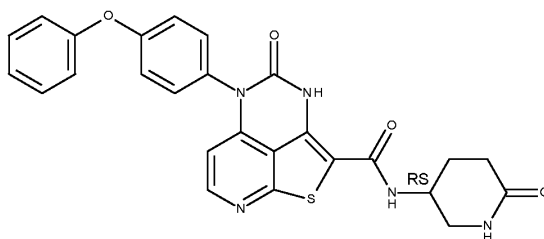
Пример 577. (R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{20}N_5O_3S$ , 506,0; m/z по результатам анализа: 506,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,18-8,13 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,07-6,03 (м, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H).

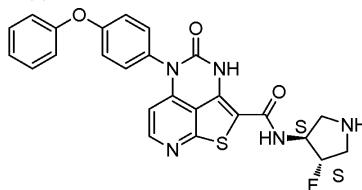
Пример 578. 4-Оксо-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Г в примере 1 и с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 5-амино-пиперидин-2-он гидрохлорида вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}N_5O_4S$ , 499,5; m/z по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,41-8,30 (м, 1H), 7,49-7,09 (м, 10H), 6,26-6,15 (м, 1H), 4,40 (дд,  $J=12,8$ , 7,2 Гц, 1H), 3,73-3,70 (м, 3H), 3,60 (дд,  $J=12,6$ , 5,7 Гц, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 2,58-2,47 (м, 2H).

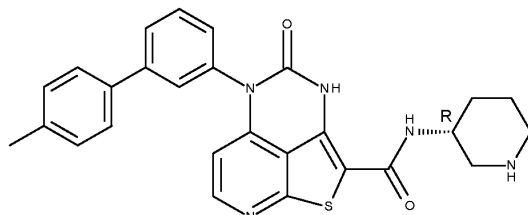
Пример 579. N-((3S,4S)-4-Фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 506 стадии А-В, и применяя 4-феноксанилин и (3S,4S)-трет-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат с получением серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{20}FN_5O_3S$ , 489,5; m/z по результатам анализа: 490,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,34-8,29 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,08 (м, 5H), 6,18-6,12 (м, 1H), 4,56 (дд,  $J=18,7$ , 6,9, 3,4 Гц, 1H), 3,48 (ддд,  $J=9,8$ , 6,8, 2,6 Гц, 1H), 3,28-3,08 (м, 6H), 2,89 (дт,  $J=12,0$ , 3,4 Гц, 1H).

Пример 580. (R)-5-(4'-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

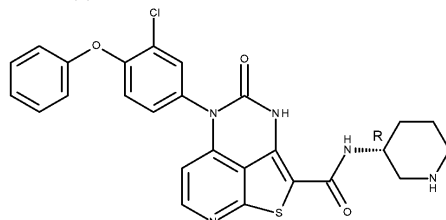


Указанное в названии соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 498 на

стадиях А-С, и с применением *p*-толилбороновой кислоты вместо (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ , 483,6;  $m/z$  по результатам анализа: 484,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,14 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,90-1,65 (м, 2H).

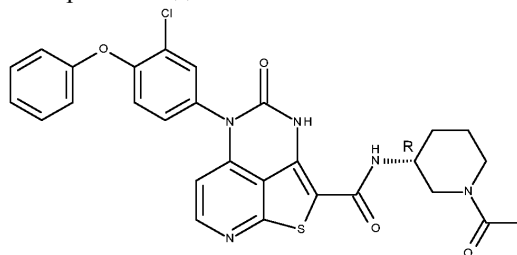
Пример 581. (R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя способ 1 стадии А-Н в примере 1 с применением 3-хлор-4-фторнитроанилина на стадии А и трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}ClN_5O_3S$ , 520,0;  $m/z$  по результатам анализа: 520,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,11-8,01 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,02-5,91 (м, 1H), 4,03-3,87 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 2H).

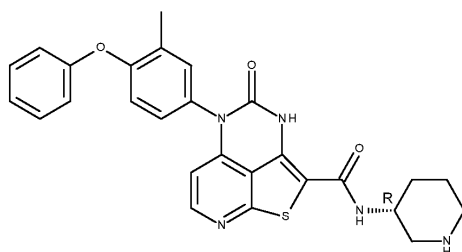
Пример 582. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 581) (150 мг, 0,288 ммоль) и каталитическому количеству DMAP в DCM (25 мл) добавляли уксусный ангидрид (35 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светложелтого твердого вещества (96 мг, выход 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$ , 562,0;  $m/z$  по результатам анализа: 562,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,26 (м, 1H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,46-7,30 (м, 3H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,21 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,55-4,20 (м, 1H), 4,08-3,68 (м, 2H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 1H), 2,12 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,90-1,45 (м, 3H).

Пример 583. (R)-5-(3-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

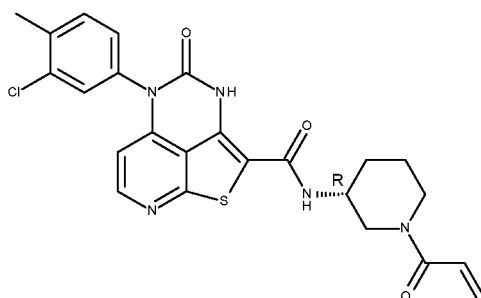


Указанное в названии соединение получали, применяя процедуру, описанную в примере 1 стадии С-Н, с применением 3-метил-4-феноксианилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии С с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,53-8,48 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,28-7,23 (дд,  $J=8,6$ , 2,5 Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 3H), 6,51-6,46 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,37-2,31 (с, 3H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,95-1,72 (м, 2H).

Пример 584. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-

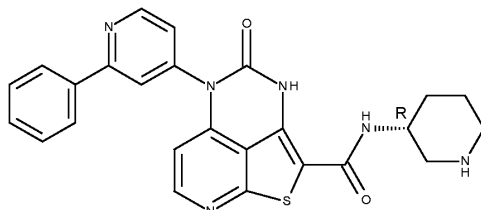
1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-С, и применяя 3-хлор-4-метиланилин вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{22}ClN_5O_3S$ , 496,0;  $m/z$  по результатам анализа: 496,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,22 (уш. с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J=7,83, 11,37$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=8,08$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J=2,02, 8,08$  Гц, 1H), 6,72-6,88 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=16,67$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J=12,63$  Гц, 1H), 4,43-4,53 (м, 0,5H), 4,17-4,26 (м, 0,5H), 3,94-4,10 (м, 1H), 3,72-3,86 (м, 1H), 2,91-3,16 (м, 1H), 2,60-2,84 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,57-1,73 (м, 1H), 1,33-1,51 (м, 1H).

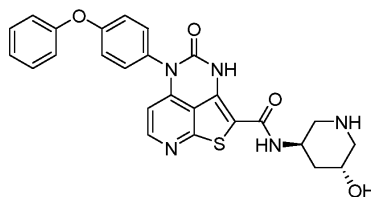
Пример 585. (R)-4-Оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5;  $m/z$  по результатам анализа: 471,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,90-8,78 (м, 1H), 8,35-8,25 (м, 1H), 8,09-8,01 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 4H), 6,30-6,16 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 1H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,76-1,57 (м, 2H).

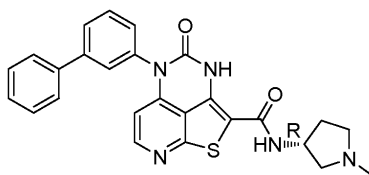
Пример 2. N-((3R,5R)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (3R,5R)-трет-бутил-3-гидрокси-5-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (пример 611) (2700 мг, 4,49 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям TFA (75 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (2000 мг, выход 88,9%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 5H), 7,23-7,05 (м, 5H), 6,17 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,69 (тт,  $J=11,8, 4,3$  Гц, 1H), 4,30 (р,  $J=2,5$  Гц, 1H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,25 (ддт,  $J=13,1, 3,0, 1,6$  Гц, 1H), 3,09 (дд,  $J=13,0, 1,8$  Гц, 1H), 2,90 (т,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,17 (дтд,  $J=12,2, 4,0, 2,0$  Гц, 1H), 2,00 (ус, 1H), 1,89 (ддд,  $J=13,3, 12,0, 2,5$  Гц, 1H).

Пример 587. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



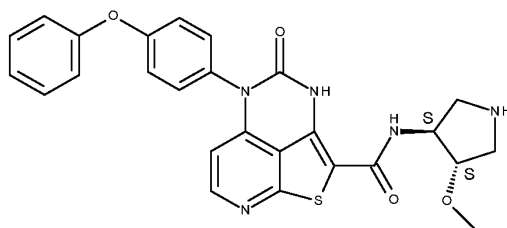
Стадия А. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением [1,1'-бифенил]-3-амина (промежуточное соединение 46) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}FN_5O_2S$ , 455,53;  $m/z$  по результатам анализа: 456,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,76-7,59 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 3H), 7,39-7,30 (м, 1H), 6,18 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,63-4,5,3 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 1H).

Стадия В. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в  $H_2O$ ) в метаноле (15 мл) добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (140 мг, 0,66 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (73 мг, выход 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ , 469,6;  $m/z$  по результатам анализа: 470,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,73-7,62 (м, 4H), 7,47-7,38 (м, 3H), 7,37-7,31 (м, 1H), 6,19 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,67-4,50 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H).

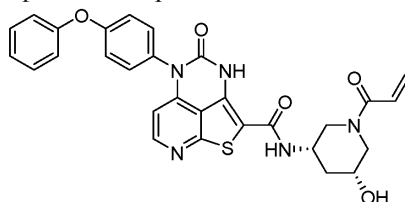
Пример 588. N-((3S,4S)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогичным образом как способе 1, стадии А-Н в примере 1с применением и применяя трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G и с применением ТФА вместо HCl на стадии H с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,25 (д,  $J=5,5$  Гц, 4H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,43-7,28 (м, 4H), 7,21-7,04 (м, 5H), 6,07 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,66 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,37 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H).

Пример 3. N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



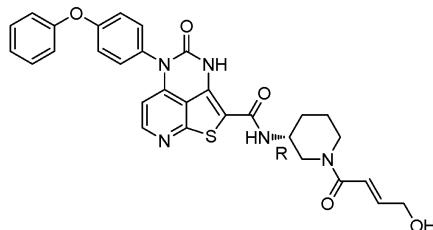
Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в способе 1 стадия I в примере 1 и с применением N-((3R,5R)-5-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 586). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,49 (с, 1H), 7,34 (дт,  $J=36,4$ , 8,2 Гц, 4H), 7,20-7,05 (м, 5H), 6,82 (с, 1H), 6,63 (дт,  $J=29,6$ , 14,1 Гц, 1H), 6,23 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 6,07-6,02 (м, 1H), 5,88 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=10,5$  Гц, 2H), 4,40 (с, 1H), 3,74 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,42 (с, 1H), 3,36 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 3,05



(гепт,  $J=6,6$  Гц, 2H), 2,50 (к,  $J=7,2$  Гц, 1H).

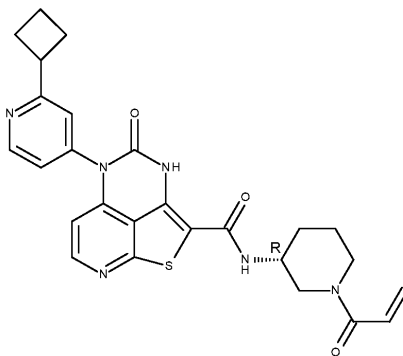
Пример 590. (R,E)-N-(1-(4-Гидроксибут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В микроволновую пробирку добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) (300 мг, 0,618 ммоль), 4-гидрокси-бут-2-еновую кислоту (95 мг, 0,92 ммоль), DMF (7 мл) и HATU (705 мг, 1,85 ммоль) и нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 5 мин. Реакцию разбавляли DCM и промывали водой. Реакцию очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (70 мг, выход 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 569,6;  $m/z$  по результатам анализа: 570,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 4H), 7,23-7,06 (м, 5H), 6,65 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 6,19 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,74 (с, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,39 (с, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,83-1,71 (м, 2H)

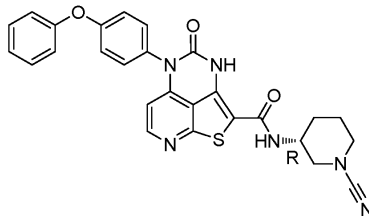
Пример 591. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклобутилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С, и с применением 2-циклобутилпиперидин-4-амина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 502,6;  $m/z$  по результатам анализа: 503,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,74-8,68 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,34-8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,52-7,48 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,24-6,16 (м, 2H), 5,78-5,67 (м, 1H), 4,59-4,29 (м, 1H), 4,23-3,90 (м, 2H), 3,85-3,73 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 4H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 592. (R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

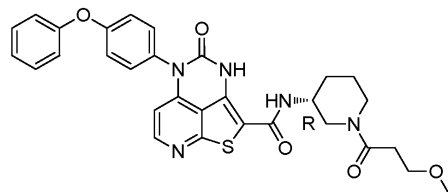


Раствор (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860, 250 мг, 0,52 ммоль), BrCN (65 мг, 0,62 ммоль) и триэтиламина (0,143 мг, 1,03 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (253 мг, выход 96,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 510,6;  $m/z$  по результатам анализа: 511,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,47 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 2H), 7,22-7,07 (м, 4H), 6,10 (дд,  $J=29,2$ , 6,5 Гц, 2H), 4,21 (ддк,  $J=11,9$ , 8,0, 3,9 Гц, 1H), 3,57 (дд,  $J=12,4$ , 3,9 Гц, 1H), 3,36-3,26 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 2H), 1,97 (ддт,  $J=10,9$ , 7,4, 3,9 Гц, 2H), 1,81 (дддт,  $J=36,2$ , 13,8, 9,4, 3,9

Гц, 2H), 1,62 (дтд, J=12,9, 9,0, 3,9 Гц, 1H).

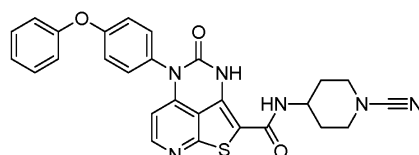
Пример 593. (R)-N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) (300 мг, 0,618 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,389 мл, 2,80 ммоль), а затем 3-метоксипропаноилхлорид (70 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали в DCM, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (295 мг, выход 83,5%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 571,7; m/z по результатам анализа: 572,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (дд, J=7,6, 5,4 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,29 (дк, J=12,2, 4,4, 3,7 Гц, 2H), 7,22-7,08 (м, 5H), 6,19-6,10 (м, 2H), 5,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,90-3,55 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,20 (тд, J=18,1, 15,8, 9,4 Гц, 1H), 3,04 (гепт, J=6,5 Гц, 2H), 2,76 (дт, J=14,2, 6,8 Гц, 1H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,48 (к, J=7,2 Гц, 1H), 2,06 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,65 (ттд, J=13,4, 10,4, 6,1 Гц, 1H).

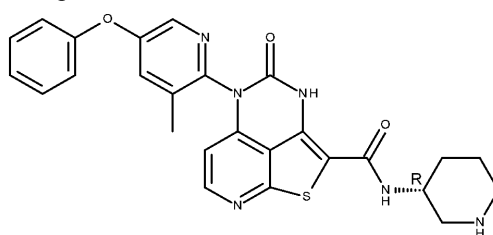
Пример 594. N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 926, 350 мг, 0,721 ммоль) BrCN (92 мг, 0,87 ммоль) и триэтиламина (0,20 мл, 1,4 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали остаток с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (360,5 мг, выход 97,96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 510,6; m/z по результатам анализа: 511,15 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (дд, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,32-7,08 (м, 7H), 6,20-6,15 (м, 1H), 4,05 (тт, J=11,3, 3,9 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,19 (тд, J=12,8, 2,7 Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,76 (тд, J=12,2, 4,2 Гц, 2H).

Пример 595. (R)-5-(3-Метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-4-[(3-метил-5-фенокси-2-пиридил)амино]пиперидин-3-карбонитрил. В микроволновую пробирку, содержащую мешалник, добавляли 2-хлор-4-иодоникотинитрил (1243 мг, 4,700 ммоль) и 3-метил-5-фенокси-пиридин-2-амин (890 мг, 4,44 ммоль) добавляли DPEPhos (102 мг, 0,190 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (46 мг, 0,21 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2530 мг, 7,765 ммоль). Пробирку обрабатывали 1,4 диоксаном (8 мл) посредством шприца и всю смесь дегазировали под вакуумом в течение 1 мин, а затем выпускали в азот. Реакционную смесь нагревали термически при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром (100 мл) и отфильтровывали для удаления карбоната цезия. Отфильтрованный осадок промыли EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и обрабатывали с помощью DCM (50 мл). Растворимый материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (230 мг, выход 14,5%).

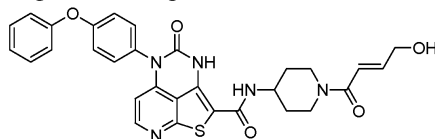
Стадия В. (R)-трет-бутил 3-(5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Микроволновую пробирку, содержащую 2-хлор-4-[(3-метил-5-фенокси-2-пиридил)амино]пиридин-3-карбонитрил (806 мг, 2,39 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2011 мг, 6,172 ммоль) и диоксан (5 мл), герметизировали и обрабатывали диоксаном (5 мл) посредством шприца. К реакционной смеси добавляли трет-бутил (3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 22) (6,78 ммоль) и дегазировали под вакуумом, выпускали в  $\text{N}_2$  и нагревали до  $122^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали одной порцией твердого CDI (2000 мг, 12,33 ммоль), повторно герметизировали и перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и DCM (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и собирали органический слой. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и высушивали объединенные органические слои над безводным  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде оранжевой пены (712 мг, выход 49,5%).

Стадия С. (R)-5-(3-Метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (710 мг, 1,18 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 4 М HCl-диоксаном (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь медленно обрабатывали эфиром (15 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 10 мин при комнатной температуре, отфильтровывали и высушивали в вакууме, получая указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества (672 мг, выход 99,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 500,6; m/z по результатам анализа: 501,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,58-8,53 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,25-8,21 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,56-7,52 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,48-6,44 (дд, J=6,5, 0,9 Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,28-2,22 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 2H).

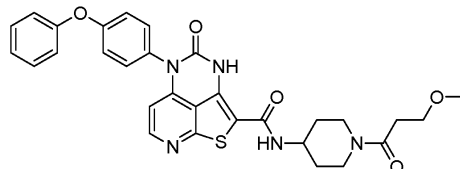
Пример 596. (E)-N-(1-(4-Гидроксипут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В микроволновую пробирку добавляли 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 926) (300 мг, 0,618 ммоль), 4-гидроксипут-2-еновую кислоту (95 мг, 0,93 ммоль), DMF (7 мл) и HATU (705 мг, 1,85 ммоль). Реакцию нагревали в микроволновой печи до температуры  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Реакцию разбавляли DCM и промывали водой. Реакцию очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (61,5 мг, выход 17,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 569,6; m/z по результатам анализа: 570,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,30 (дд, J=9,3, 2,6 Гц, 2H), 7,24-7,09 (м, 5H), 6,88 (дт, J=15,2, 3,8 Гц, 1H), 6,59 (дт, J=15,3, 2,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=5,8, 2,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=3,8, 2,1 Гц, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,23 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,83 (т, J=12,6 Гц, 1H), 2,06 (т, J=15,7 Гц, 2H), 1,52 (д, J=12,4 Гц, 1H).

Пример 597. N-(1-(3-Метоксипроаноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

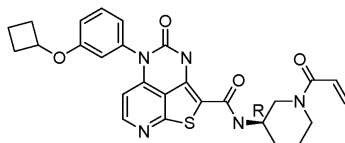


К раствору 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 926) (300 мг, 0,618 ммоль) в DCM (8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (0,389 мл, 2,80 ммоль), а затем 3-метоксипроаноилхлорид (70 мг, 0,57 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали в DCM. Органический слой очищали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали досуха и остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (207,3 мг, выход 58,7%) в виде серовато-белого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 571,7; m/z по результатам анализа: 572,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,22-7,08 (м, 5H), 6,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 4,18 (тдт, J=11,5, 8,0, 4,2 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=11,2, 6,7 Гц, 1H), 3,71 (к, J=6,4 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,76 (тд, J=13,0, 2,9

Гц, 1H), 2,63 (тд, J=6,5, 2,8 Гц, 2H), 2,13 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,04 (дд, J=13,4, 4,0 Гц, 1H), 1,46 (дд, J=12,6, 4,1 Гц, 2H).

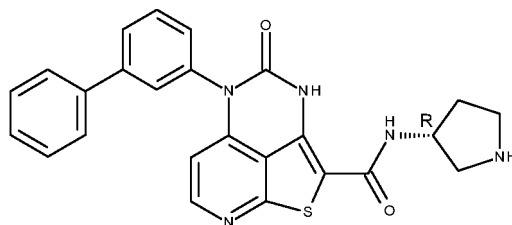
Пример 598. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-3-амино-4-((3-циклобутоксибензил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способами, аналогичными примеру 33 стадии A-D и с применением 3-нитрофенола и бромциклобутана вместо 4-нитрофенола и 2-йодпропана на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{27}N_5O_4S$ , 517,6; m/z по результатам анализа: 518,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31-8,24 (м, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,09-6,89 (м, 3H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,23-6,14 (м, 1H), 6,13-6,08 (м, 1H), 5,78-5,63 (м, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 4,57-3,86 (м, 3H), 3,24-3,09 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 2H), 2,18-1,99 (м, 3H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H).

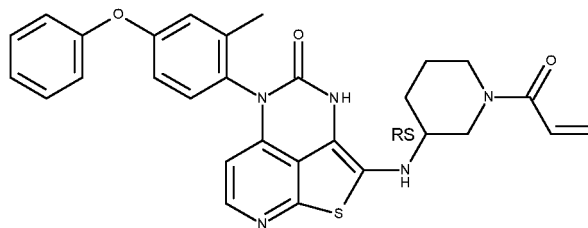
Пример 599. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 3-фениланилина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}N_5O_2S$ , 455,14; m/z по результатам анализа: 456,3  $[M+H]^+$ .

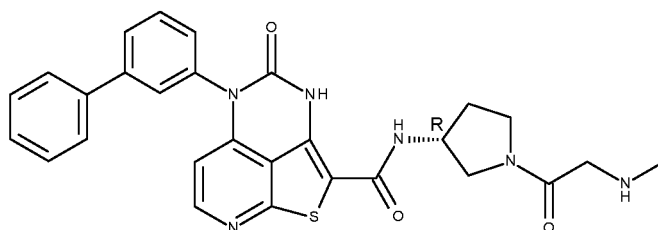
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,76-7,59 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 3H), 7,39-7,30 (м, 1H), 6,18 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,63-4,5,3 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 1H).

Пример 600. 2-((1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксибензил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



К раствору 2-амино-5-(2-метил-4-феноксибензил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (промежуточное соединение 56, 100 мг, 0,257 ммоль) и проп-2-еноилпиперидин-3-она (промежуточное соединение 79) (47,2 мг, 0,308 ммоль) в безводном метаноле (4 мл) добавляли уксусную кислоту (0,05 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$  и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли комплекс  $VH_3$ -пиридин (35,8 мг, 0,386 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (51 мг, выход 33%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_3S$ , 525,6; m/z по результатам анализа: 526,4  $[M+H]^+$ .

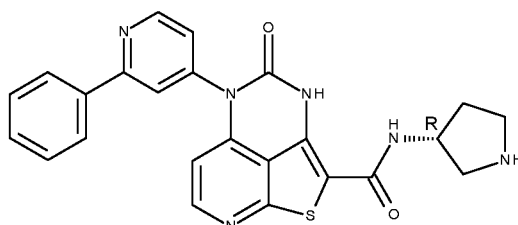
Пример 601. (R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-5-([1,1'-дифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид получали с применением способа 1 стадии С-Г в примере 1, и применяли 3-фениланилин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 75, с применением 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (промежуточное соединение 21) с последующей обработкой очищенного твердого вещества с помощью 6N HCl/MeOH и очисткой с помощью колоночной хроматографии, элюируя водой (0,1% HCOOH)/MeOH с получением желаемого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}N_6O_3S$ , 526,6; m/z по результатам анализа: 527,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,31-8,22 (м, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,75-7,57 (м, 4H), 7,48-7,28 (м, 4H), 6,23-6,08 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,84-3,61 (м, 2H), 3,60-3,39 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 3H), 2,38-2,02 (м, 2H).

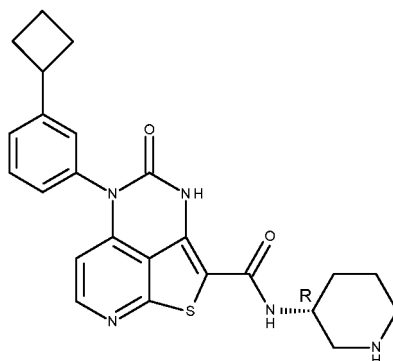
Пример 602. (R)-4-Оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}N_6O_2S$ , 456,5; m/z по результатам анализа: 457,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,77-8,74 (м, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 3H), 7,31-7,28 (м, 1H), 6,03-5,98 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 3,35-3,27 (м, 2H), 3,19-3,16 (м, 1H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H).

Пример 603. (R)-5-(3-Циклобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

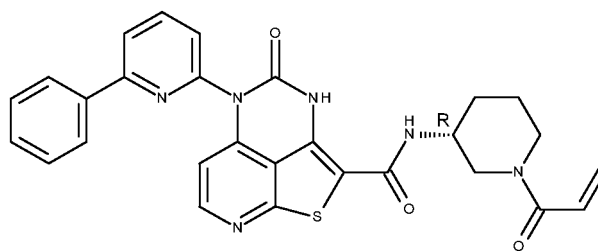


Указанное в названии соединение получали с применением процедур в соответствии с примером 534 стадии А-В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_2S$ , 447,6; m/z по результатам анализа: 448,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,53-8,46 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,60-7,54 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,38-7,33 (с, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 6,44-6,37 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,37-4,27 (м, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,57-3,51 (дд,  $J=12,4, 4,0$  Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 3H), 1,94-1,77 (м, 3H).

Пример 604. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-

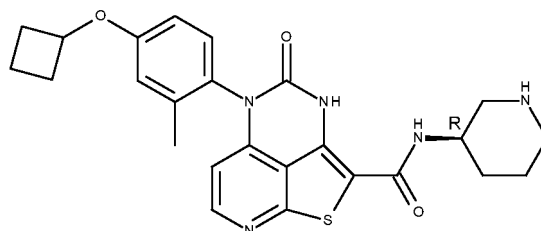
1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 6-фенилпиридин-2-амина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6; m/z по результатам анализа: 525,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,34-8,27 (м, 1H), 8,20-8,07 (м, 3H), 8,06-8,02 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 3H), 6,82-6,69 (м, 1H), 6,23-6,16 (м, 1H), 6,11-6,03 (м, 1H), 5,68-5,62 (м, 1H), 4,50-4,09 (м, 1H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,86-3,68 (м, 1H), 3,11-2,93 (м, 1H), 2,80-2,62 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,46-1,35 (м, 1H).

Пример 605. (R)-5-(4-(Циклобутокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((4-циклобутокси-2-метилфенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В герметичную пробирку, содержащую 2-хлор-4-((4-циклобутокси-2-метилфенил)амино)никотинитрил (промежуточное соединение 34, 481 мг, 1,53 ммоль) добавляли 0,5 М раствор (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетидамо)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (3,68 мл, 1,84 ммоль) в диоксане. Полученную суспензию нагревали в герметичной пробирке в 150°C алюминиевом блоке в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане с получением указанного в заголовке соединения (845 мг), которое использовали непосредственно в следующей реакции без какой-либо обработки.

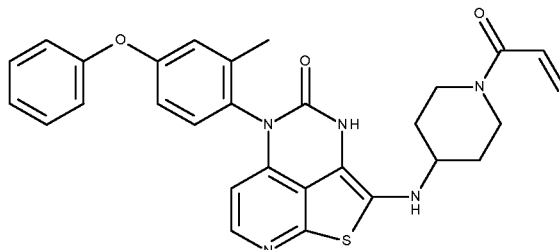
Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. К (R)-трет-бутил 3-(3-амино-4-((4-циклобутокси-2-метилфенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат в диоксане (845 мг, 1,53 ммоль) в диоксане добавляли CDI (0,994 г, 6,13 ммоль). Пробирку герметизировали и вакуумировали емкость и повторно наполняли аргоном дважды. Реакционную смесь нагревали на 150°C в течение 10 суток, затем охлаждали до до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x50 мл) и объединенные органические фазы промывали 1 М водного HCl (50 мл), а затем насыщенным водным NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (524,5 мг, выход 59%).

Стадия С. (R)-5-(4-(Циклобутокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-трет-бутил-3-(5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (521,4 мг, 0,903 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (4 мл) и перемешивали раствор при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и высушивали твердое вещество в вакууме с получением коричневого порошка (556,9 мг). 100 мг образца очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желтовато-коричневого порошка (70,6 мг). Материал повторно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и частично концентрировали объединенные фракции для удаления  $CH_3CN$ , затем их подщелачивали с помощью насыщенного водного  $NaHCO_3$  и дважды экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток сушили в вакууме при 60°C с получением указанного в названии в виде светло-желтого твердого вещества (31,3 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ , 477,6; m/z по результатам анализа: 478,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 6,83 (д, J=2,53 Гц, 1H),

6,79 (дд,  $J=3,03, 8,59$  Гц, 1H), 6,13-6,24 (м, 1H), 5,99 (д,  $J=5,05$  Гц, 1H), 4,67 (квин,  $J=7,07$  Гц, 1H), 4,08-4,18 (м, 1H), 3,08 (д,  $J=12,13$  Гц, 1H), 2,72-2,91 (м, 3H), 2,42-2,52 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,66-1,95 (м, 6H), 1,50-1,63 (м, 1H).

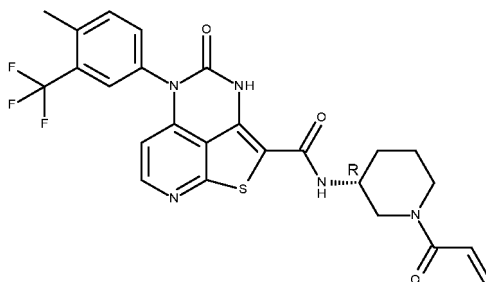
Пример 606. 2-((1-Акрилоилпиперидин-4-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные примеру 600, с применением 1-проп-2-еноилпиперидин-4-она (промежуточное соединение 80). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_3S$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,96 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,29 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 5,70 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,67-5,58 (м, 1H), 4,94-4,78 (м, 1H), 4,25-4,10 (м, 1H), 4,00-3,87 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,37-1,25 (м, 2H).

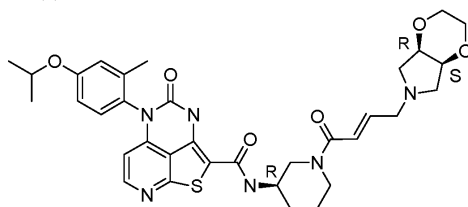
Пример 607. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С, и с применением 4-метил-3-(трифторметил)-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}F_3N_5O_3S$ , 529,5;  $m/z$  по результатам анализа: 530,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,23 (уш. с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 8,06-8,17 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 6,72-6,88 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=16,67$  Гц, 1H), 6,05 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,69 (дд,  $J=2,27, 10,36$  Гц, 1H), 4,43-4,54 (м, 0,5H), 4,16-4,26 (м, 0,5H), 3,96-4,10 (м, 1H), 3,73-3,86 (м, 1H), 2,92-3,17 (м, 1H), 2,61-2,83 (м, 1H), 2,55 (м, 3H), 1,89-1,99 (м, 1H), 1,73-1,85 (м, 1H), 1,57-1,74 (м, 1H), 1,43 (м, 1H).

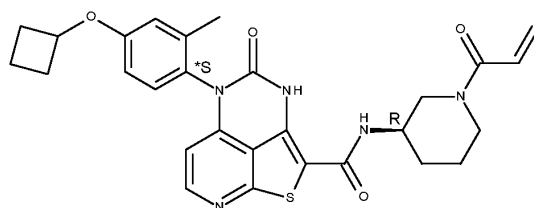
Пример 608. 5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя способы, аналогичные примеру 33 стадии А-Д, применяя (E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 72) на стадии D. МС (ESI): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{40}N_6O_6S$ , 660,8;  $m/z$  по результатам анализа: 661,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31-8,24 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,80-6,56 (м, 2H), 6,04-5,96 (м, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,20-3,84 (м, 5H), 3,80-3,63 (м, 2H), 3,58-3,32 (м, 4H), 3,24-3,05 (м, 1H), 3,04-2,72 (м, 5H), 2,13-1,97 (м, 4H), 1,92-1,65 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 6H).

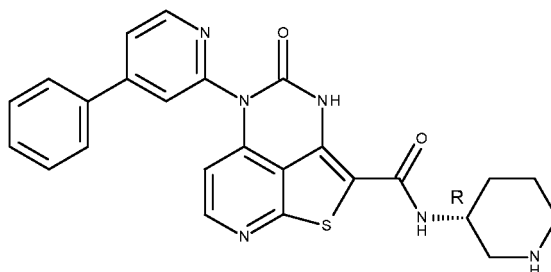
Пример 609. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклобутоксид-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-5-(4-Циклобутоксид-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 605) очищали с помощью способа А хирального разделения с получением атропоизомера \*S, с последующей стадией Н из примера 1 способ 1 с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_4S$ , 531,6; m/z по результатам анализа: 532,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,53 Гц, 1H), 6,74-6,88 (м, 2H), 6,21 (дд, J=3,03, 16,67 Гц, 1H), 6,02 (д, J=5,56 Гц, 1H), 5,74 (т, J=8,59 Гц, 1H), 4,75 (квин, J=7,07 Гц, 1H), 4,50-4,59 (м, 0,5H), 4,26-4,36 (м, 0,5H), 4,14-4,23 (м, 0,5H), 3,90-4,05 (м, 1,5H), 3,11-3,24 (м, 1H), 2,82-2,98 (м, 1H), 2,43-2,56 (м, 2H), 2,01-2,24 (м, 6H), 1,82-1,93 (м, 2H), 1,68-1,82 (м, 2H), 1,52-1,68 (м, 1H).

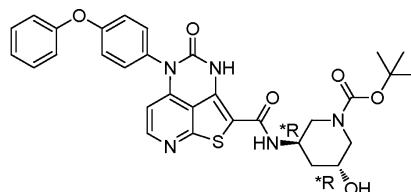
Пример 610. (R)-4-Оксо-5-(4-фенилпиперидин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-фенилпиперидин-2-амина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5; m/z по результатам анализа: 471,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,75-8,66 (м, 1H), 8,34-8,30 (м, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 3H), 6,28-6,22 (м, 1H), 4,31-4,19 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,16-2,01 (м, 2H), 1,86-1,67 (м, 2H).

Пример 4. (3R,5R)-трет-Бутил-3-гидрокси-5-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.

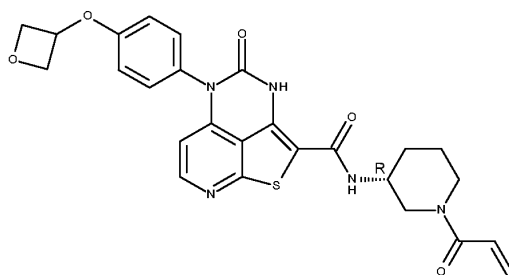


В сухую колбу добавляли (3R,5R)-трет-бутил-3-амино-5-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 40) (2,00 г, 7,91 ммоль), диизопропилэтиламин (3,778 мл, 21,58 ммоль) и THF (29 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (3,035 г, 7,194 ммоль) при 0°C. Реакцию контролировали с помощью LCMS и, когда она заканчивалась, реакцию гасили насыщенным  $NaHCO_3$ , экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (2880 мг, выход: 66,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ , 601,7; m/z по результатам анализа: 602,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,30 (дт, J=13,9, 5,7 Гц, 2H), 7,22-7,08 (м, 5H), 6,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,24 (с, 1H), 2,00-1,75 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Пример 612. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.





Стадия А. Метил 5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота.

Указанное в названии соединение получали с применением процедуры, обнаруженной в примере 534 на стадии А с применением 4-(оксетан-3-илокси)анилина и метил-2-сульфанилацетат вместо 3-циклобутиланилина и трет-бутил(3R)-3-[(2-сульфанилацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) с получением указанного в названии соединения (2,093 г, выход 88,07%).

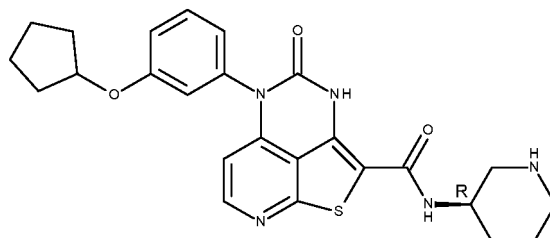
Стадия В. Литий-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли метил-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (2,0 г, 5,0 ммоль) и THF (40 мл) и при перемешивании добавляли 2,0 эквивалента LiOH (2 М раствор, 5,033 мл, 10,07 ммоль). Спустя 20 мин добавляли MeOH (10 мл) и нагревали при 60°C в течение 2 ч, затем добавляли воду (10 мл) и нагревали при 70°C в течение 30 мин, затем нагревали при 60°C в течение 4 ч и в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день нагревали до 60°C в течение 6 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха и несколько раз выпаривали досуха с помощью MeOH, чтобы избавиться от избытка растворителей. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и выпаривали продукт с применением эфира (~800 мл). Осадок собрали фильтрованием и получали указанное в названии соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (2,007 г., выход 102,4%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В 40 мл пробирку добавляли 5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат лития (250 мг, 0,64 ммоль), 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), THF (3,0 мл) и диизопропилэтиламин (1,0 мл, 6,4 ммоль) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 1-пропанофосфоновый ангидрид (1,28 мл, 1,93 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×) и DCM. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, затем посредством базовой ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (43 мг, выход 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 519,6; m/z по результатам анализа: 520,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,79-6,63 (м, 1H), 6,10 (д, J=16,8 Гц, 1H), 6,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,70-5,59 (м, 1H), 5,31-5,22 (м, 1H), 5,03-4,91 (м, 2H), 4,68-4,60 (м, 2H), 4,45 (д, J=14,6 Гц, 0,5H), 4,21 (д, J=12,3 Гц, 0,5H), 4,08 (д, J=13,2 Гц, 0,5H), 3,95-3,81 (м, 1,5H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 1H).

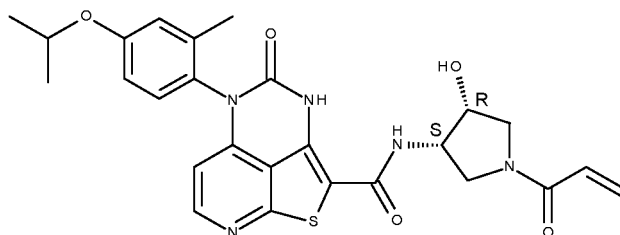
Пример 613. (R)-5-(3-(Циклопентилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способов, аналогичных примеру 33, с применением 3-нитрофенола и бромциклопентана на стадиях А-С с получением 2-хлор-4-((3-циклопентилфенил)амино)никотинитрила. Его подвергали обработке способом 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 477,6; m/z по результатам анализа: 478,2 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 6,20-6,15 (м, 1H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,35-4,24 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 4H), 1,90-1,78 (м, 6H), 1,72-1,63 (м, 2H).

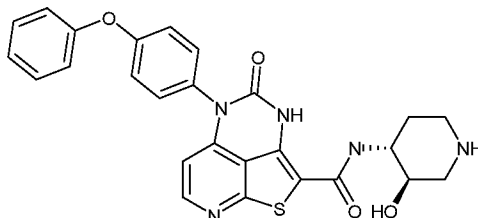
Пример 614. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали аналогично примеру 33, применяя трет-бутил (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на соответствующей стадии G, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 521,6;  $m/z$  по результатам анализа: 522,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 1H), 7,01-6,85 (м, 2H), 6,70-6,50 (м, 1H), 6,38-6,20 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,83-5,69 (м, 1H), 4,74-4,36 (м, 3H), 4,13-3,47 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,42-1,30 (м, 6H).

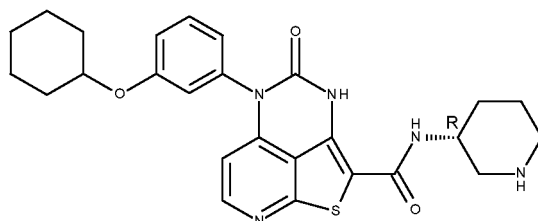
Пример 5. N-(транс-3-Гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору транс-трет-бутил-3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (пример 617) (1200 мг, 2,00 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям TFA (34 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (905 мг, выход 90,5%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,30-8,21 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,41 (тт,  $J=18,0$ , 8,9 Гц, 4H), 7,29 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 7,16 (ддт,  $J=27,3$ , 18,8, 9,9 Гц, 3H), 6,16-6,07 (м, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,55 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 3,45-3,37 (м, 5H), 3,07 (дд,  $J=20,2$ , 10,1 Гц, 1H), 2,95 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,20 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H).

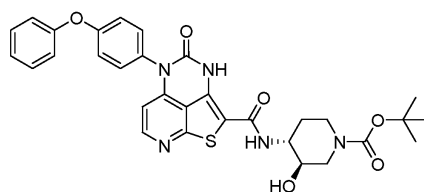
Пример 616. (R)-5-(3-(Циклогексокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 и с применением циклогексил метансульфоната и 3-нитрофенол вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 491,6;  $m/z$  по результатам анализа: 492,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,01 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,48-7,33 (м, 1H), 7,04-6,93 (м, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 5,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,02-3,89 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,69-2,49 (м, 2H), 2,09-1,92 (м, 3H), 1,83-1,73 (м, 3H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 4H), 1,44-1,28 (м, 3H).

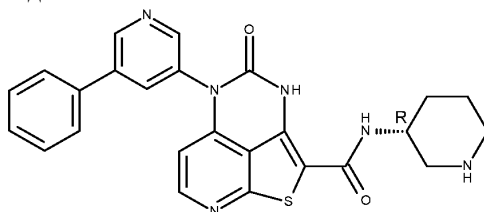
Пример 6. транс-трет-Бутил 3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



В сухую колбу добавляли транс-4-амино-1-вос-3-гидроксипиперидин (1,00 г, 4,62 ммоль), диизо-пропилэтиламин (2,207 мл, 12,61 ммоль) и THF (17 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (1,773 г, 4,203 ммоль) при 0°C. Реакцию контролировали с помощью LCMS и, когда она заканчивалась, реакцию гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения. (1700 мг, выход 67,2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S, 601,7; m/z по результатам анализа: 602,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,22-7,06 (м, 6H), 6,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=14,2, 7,5 Гц, 1H), 3,60 (тд, J=10,1, 5,0 Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,04 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

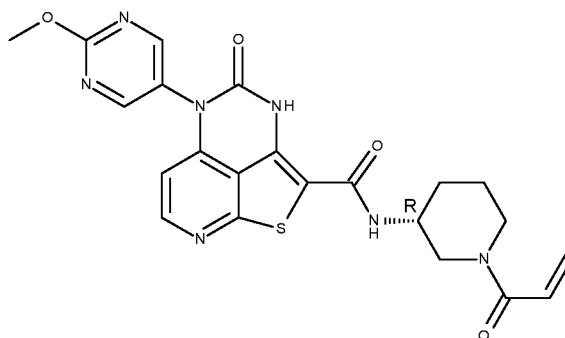
Пример 618. (R)-4-Оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 5-фенилпиридин-3-амина на стадии С и трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 470,5; m/z по результатам анализа: 471,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,97-8,91 (м, 1H), 8,61-8,53 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 3H), 6,20-6,13 (м, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,97-2,82 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,81-1,67 (м, 2H).

Пример 619. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



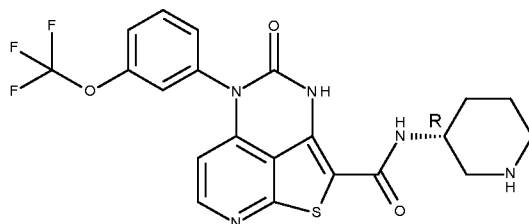
Стадия А. 2-Феноксипиримидин-5-амин. Указанное в названии соединение получали аналогично способу 1, стадии А-В в примере 1 с применением 2-хлор-5-нитро-пиримидина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Г в примере 1 и с применением 2-феноксипиримидин-5-амина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 479,5; m/z по результатам анализа: 480,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71 (с, 2H), 8,35-8,30 (м, 1H), 6,83-6,68 (м, 1H), 6,34-6,24 (м, 1H), 6,22-6,12 (м, 1H), 5,77-5,64 (м, 1H), 4,45-3,75 (м, 6H), 3,20-3,06 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H).

Пример 620. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3-1-тиа-

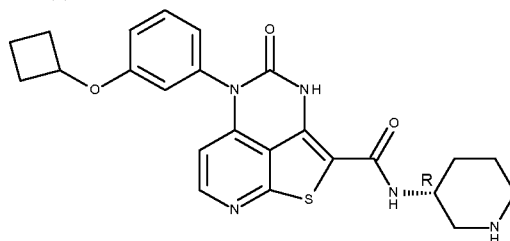
3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии В-Н в примере 1 и с применением 1-нитро-3-(трифторметокси)бензола вместо 2-метил-1-нитро-4-феноксибензола на стадии В и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$ , 477,5;  $m/z$  по результатам анализа: 478,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,04 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 5,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,71-1,52 (м, 2H).

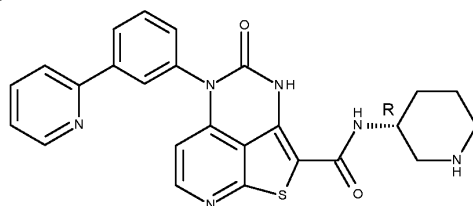
Пример 621. (R)-5-(3-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 1-циклобутокси-3-нитробензол. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного стадии А примеру 33 и применяли 3-нитрофенол и бромциклобутан вместо 4-нитрофенола и 2-йодпропана Стадия В. (R)-5-(3-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способов в соответствии со способом 1, пример 1 стадии В-Н. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_3S$ , 463,6;  $m/z$  по результатам анализа: 464,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,31-8,25 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,05-6,89 (м, 3H), 6,16-6,08 (м, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,31-4,18 (м, 1H), 3,57-3,45 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,20-1,97 (м, 4H), 1,90-1,65 (м, 4H).

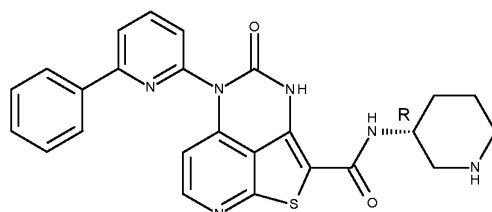
Пример 622. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением процедуры, обнаруженной в примере 540 стадии А-В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5;  $m/z$  по результатам анализа: 471,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,8,92-8,88 (м, 1H), 8,77-8,66 (м, 1H), 8,52-8,40 (м, 2H), 8,25-8,05 (м, 3H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 6,45 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 2H).

Пример 623. (R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

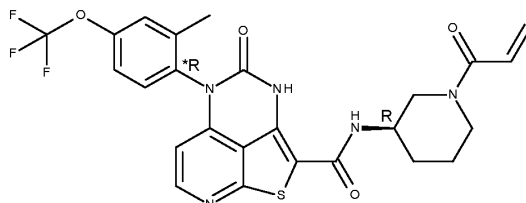


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в приме-

ре 1 и с применением 3-фениланилина вместо 2-метил-4-фенокси-анилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5; m/z по результатам анализа: 471,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,31-8,27 (м, 1H), 8,13-8,04 (м, 2H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 6,24-6,19 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,35-3,29 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,76-1,57 (м, 2H).

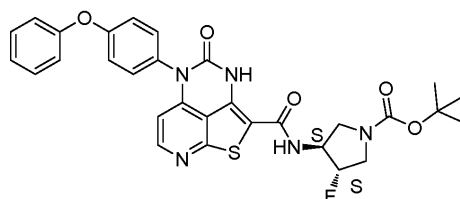
Пример 624. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 505, за исключением того, что получали атропоизомер  $^*R$ . МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$ , 545,5; m/z по результатам анализа: 546,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=8,59$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д,  $J=9,09$  Гц, 1H), 6,73-6,87 (м, 1H), 6,21 (дд,  $J=3,28, 16,93$  Гц, 1H), 6,02 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 5,74 (т,  $J=8,34$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J=2,53$  Гц, 0,5H), 4,31 (д,  $J=12,63$  Гц, 0,5H), 4,14-4,23 (м, 0,5H), 3,88-4,07 (м, 1,5H), 3,15-3,26 (м, 1H), 2,81-3,02 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,02-2,14 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 1,66-1,84 (м, 1H), 1,50-1,66 (м, 1H).

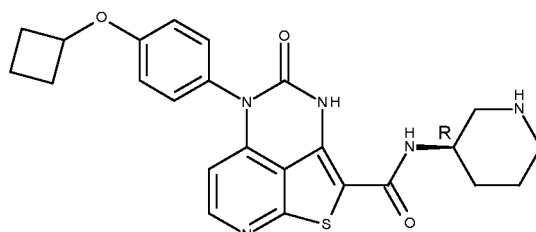
Пример 625. (3S,4S)-трет-Бутил 3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат.



В сухую колбу добавляли (3S,4S)-трет-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 241 мг, 1,185 ммоль), диизопропилэтиламин (0,622 мл, 3,56 ммоль) и THF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (0,500 г, 1,18 ммоль) при 0°C. Реакцию контролировали с помощью LCMS и, когда она заканчивалась, реакцию гасили насыщенным  $NaHCO_3$ , экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (480 мг, выход 69%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ , 589,6; m/z по результатам анализа: 590,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,56 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,47-7,30 (м, 4H), 7,21-7,05 (м, 5H), 6,13 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,73 (дд,  $J=12,1, 5,8$  Гц, 2H), 3,69-3,57 (м, 3H), 3,55-3,43 (м, 1H), 1,41 (т,  $J=4,6$  Гц, 9H).

Пример 626. (R)-5-(4-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

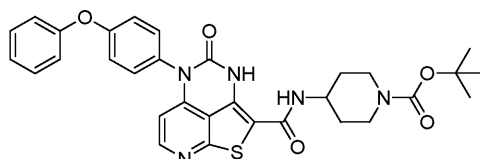


Указанное в названии соединение получали, применяя способы аналогичные способу 1, стадии С-Н в примере 1, и с применением 4-циклобутананилина на стадии А и с применением трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_3S$ , 463,6; m/z по результатам анализа: 464,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,03 (д,  $J=9,09$  Гц, 2H), 6,16 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 4,77 (квин,  $J=7,07$  Гц, 1H), 4,21-4,31 (м, 1H), 3,53 (дд,  $J=3,79, 11,87$  Гц, 1H), 3,33-3,40

(м, 1H), 2,87-3,00 (м, 2H), 2,46-2,57 (м, 2H), 2,02-2,23 (м, 4H), 1,67-1,94 (м, 4H).

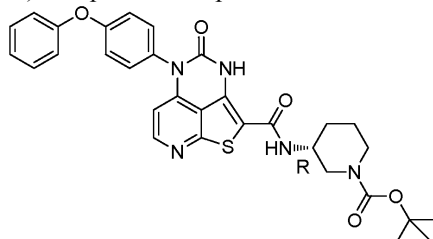
Пример 627. трет-Бутил 4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



В сухую колбу при 0°C, содержащую 4-амино-1-Вос-пиперидин (1,62 г, 7,82 ммоль), диизопропилэтиламин (3,74 мл, 21,3 ммоль) и THF (28 мл), добавляли по каплям 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (3,00 г, 7,11 ммоль). За реакцией следили с помощью LCMS. Когда реакция заканчивалась, ее гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (3800 мг, выход 91,2%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 585,7; m/z по результатам анализа: 585,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,23-7,07 (м, 5H), 6,15 (дд, J=5,7, 1,9 Гц, 1H), 5,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,10 (кв, J=12,0, 8,2, 7,3 Гц, 3H), 2,90 (т, J=12,7 Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,47 (с, 11H).

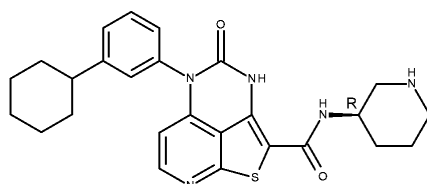
Пример 628. (R)-трет-Бутил-(3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных обнаруженным в примере 627 с применением (R)-1-Вос-3-аминопиперидина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 585,7; m/z по результатам анализа: 586,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,48 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,29 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 2H), 7,22-7,07 (м, 5H), 6,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,11 (п, J=6,6, 6,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,39 (с, 1H), 2,04 (с, 1H), 1,73 (дк, J=12,7, 6,1 Гц, 1H), 1,59 (дт, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 1H).

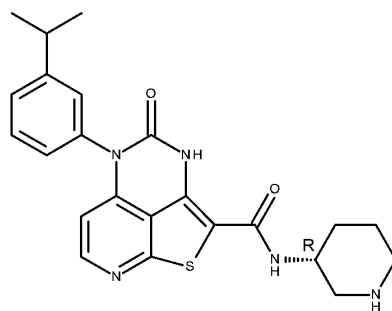
Пример 629. (R)-5-(3-Циклогексилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением процедур, описанных в способе 1 стадии F-H с применением метил-5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (синтезированным таким образом, как в примере 519, стадия B), и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 475,6; m/z по результатам анализа: 476,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,53 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 5H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 4H), 1,38-1,26 (м, 1H).

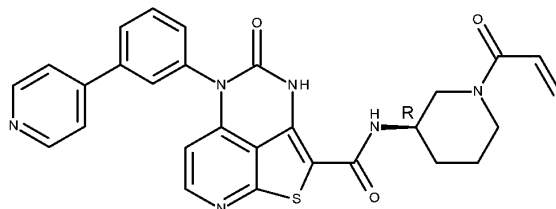
Пример 630. (R)-5-(3-Изопропилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением процедур, описанных в способе 1 стадии E-G в примере 1 с применением 3-амино-4-((3-изопропилфенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (как было получено в примере 529, стадия A) и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{25}N_5O_2S$ , 435,5;  $m/z$  по результатам анализа: 436,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 4,34-4,19 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,06-2,85 (м, 3H), 2,17-1,99 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,31-1,25 (м, 6H).

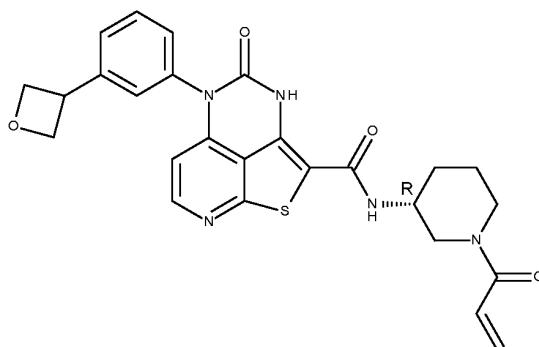
Пример 631. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии C-I в примере 1 и с применением 3-(пиридин-4-ил)анилина на стадии C и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$  524,6;  $m/z$  по результатам анализа: 525,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,27-10,07 (м, 1H), 8,67-8,58 (м, 2H), 8,34-8,22 (м, 1H), 8,18-8,02 (м, 1H), 8,00-7,88 (м, 2H), 7,79-7,68 (м, 3H), 7,59-7,46 (м, 1H), 6,85-6,63 (м, 1H), 6,14-5,99 (м, 2H), 5,74-5,55 (м, 1H), 4,47-4,12 (м, 1H), 4,07-3,88 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 1H), 3,11-2,91 (м, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,72-1,54 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 1H).

Пример 632. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



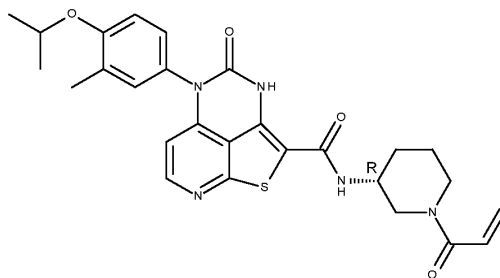
Стадия A. 3-(Оксетан-3-ил)анилин. В круглодонную колбу добавляли сложный пинаколовый эфир 3-аминофенилбороновой кислоты (12,28 г, 54,36 ммоль), иодид никеля(II) (849 мг, 2,72 ммоль), гидроксид транс-2-аминоциклогексанола (412 мг, 2,72 ммоль), бис-(триметилсилил)амид (9,967 г, 54,36 ммоль) и суспензию 3-йодооксетана (5,00 г, 27,2 ммоль) в  $iPrOH$  (54 мл). Реакционную смесь продували с помощью  $N_2$  в течение 30 мин при перемешивании при комнатной температуре, затем продували с помощью  $N_2$  в течение дополнительных 15 мин при увеличении до  $120^\circ C$ . Реакционную смесь перемешивали при  $120^\circ C$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой, экстрагировали с помощью  $EtOAc$  и раствором соли, собирали органический слой и снова экстрагировали водную фазу с помощью  $EtOAc$ . Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде коричневого масла (3,24 г, выход 79,9%).

Стадия В. 5-(3-(Оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Указанное в названии соединение получали способами, аналогичными способу 1, стадии С-Ф, с применением 3-(оксетан-3-ил)анилина на стадии С. (908 мг, выход 32,6%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору 5-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксовой кислоты (150 мг, 0,408 ммоль), 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) (189 мг, 1,23 ммоль), THF (2 мл) и диизопропилэтиламин (0,352 мл, 2,04 ммоль) при перемешивании добавляли 1-пропанолфосфоновый ангидрид (0,408 мл, 0,612 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли EtOAc и H<sub>2</sub>O, собирали органическую фазу и H<sub>2</sub>O снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, затем посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (39,9 мг, выход 19,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 503,6; m/z по результатам анализа: 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,20 (дд, J=16,7, 7,6 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=20,4, 10,8 Гц, 1H), 5,14-5,08 (м, 2H), 4,82-4,76 (м, 2H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 0H), 4,20 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,04-3,91 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,89 (к, J=11,9 Гц, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H).

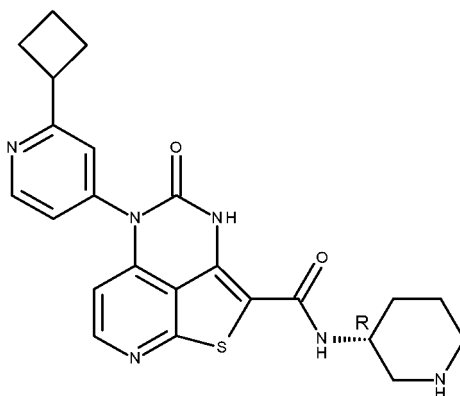
Пример 633. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С и с применением 4-изопропокси-3-метил-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 519,6; m/z по результатам анализа: 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,18-9,96 (д, J=16,7 Гц, 1H), 8,33-8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,11-7,91 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,84-6,70 (м, 1H), 6,14-6,07 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,06-6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,71-5,64 (м, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,50-4,15 (м, 1H), 4,10-3,93 (м, 1H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,16-2,93 (м, 1H), 2,83-2,63 (м, 1H), 2,20-2,13 (с, 3H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,50-1,38 (м, 1H), 1,36-1,30 (м, 6H).

Пример 634. (R)-5-(2-Циклобутилпиперидин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

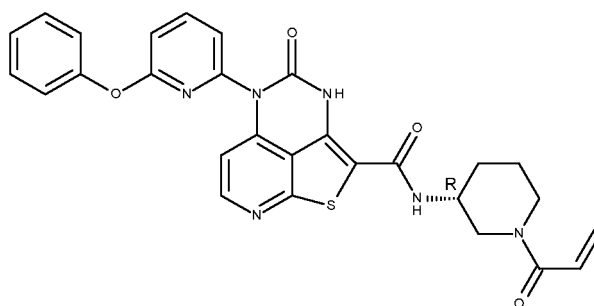


Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В, и с применением 2-циклобутилпиперидин-4-амина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 448,5; m/z по результатам анализа: 449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,72-8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,21-8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,45-7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,36-7,30 (дд, J=5,3, 1,9 Гц, 1H), 6,12-6,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,97-2,82 (м, 2H), 2,47-2,32 (м, 4H), 2,18-1,89 (м, 4H), 1,82-1,68 (м, 2H).



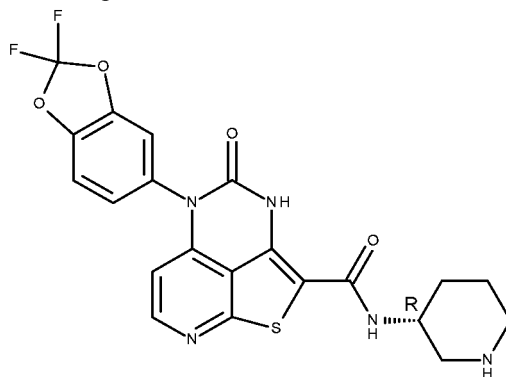
Пример 635. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С, и с применением 6-феноксипиридин-2-амина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6;  $m/z$  по результатам анализа: 541,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,24 (м, 1H), 8,11-8,04 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,32-7,27 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 4H), 6,83-6,73 (м, 1H), 6,29-6,23 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6,23-6,16 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,55-4,24 (м, 1H), 4,20-3,91 (м, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,12-2,01 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,64-1,52 (м, 1H).

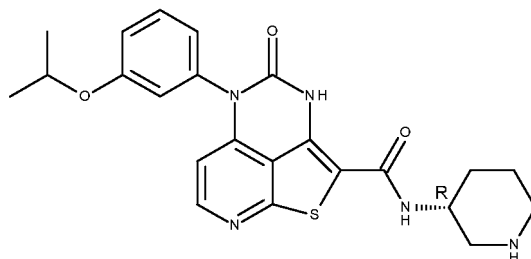
Пример 636. (R)-5-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534, стадии А-В, и применяя 2,2-дифтор-5-аминобензодиоксол вместо 3-циклобутиланилина на стадии А и применяя TFA, DCM и DCE вместо 4 М HCl и диоксана на стадии В. МС (ИЭС): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}F_2N_5O_4S$ , 473,5;  $m/z$  по результатам анализа: 474,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 6,17 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 2H).

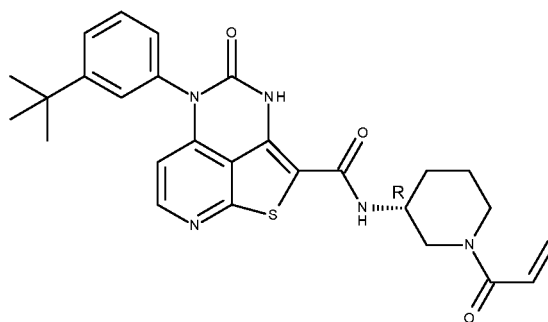
Пример 637. (R)-5-(3-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В, и с применением 3-изопропоксианилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{25}N_5O_3S$ , 451,5;  $m/z$  по результатам анализа: 452,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,62-8,50 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,19-8,10 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,90-6,82 (м, 2H), 5,89-5,83 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,67-4,57 (м, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,77-2,61 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,66-1,49 (м, 2H), 1,28 (д, 6H).

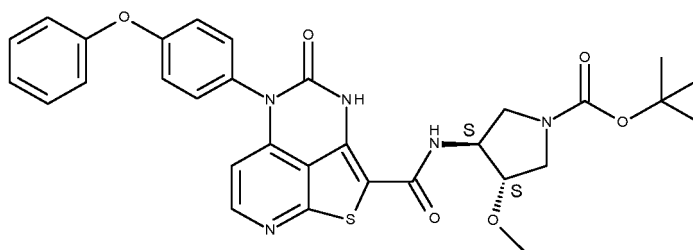
Пример 638. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С и с применением 3-(трет-бутил)-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ , 503,6;  $m/z$  по результатам анализа: 504,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,54 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,20 (дд,  $J=16,8, 7,3$  Гц, 1H), 6,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,73 (дд,  $J=18,1, 10,9$  Гц, 1H), 4,59-4,28 (м, 1H), 4,23-3,93 (м, 2H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,89 (к,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,66-1,52 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

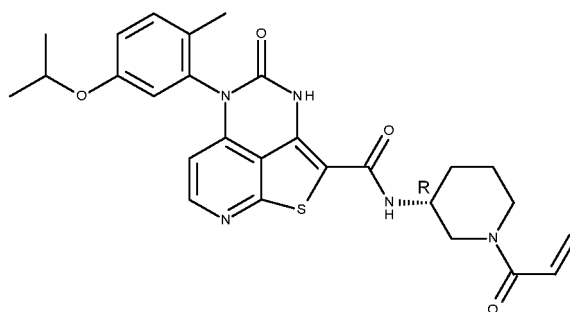
Пример 639. (3S,4S)-трет-Бутил 3-метокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии G в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58) и с применением трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-метокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ , 601,7;  $m/z$  по результатам анализа: 602,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,52 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 4H), 7,22-7,07 (м, 6H), 6,56 (с, 1H), 6,14 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,52 (тт,  $J=6,2, 2,6$  Гц, 1H), 3,92 (дд,  $J=10,1, 5,1$  Гц, 1H), 3,73 (дд,  $J=11,9, 6,0$  Гц, 1H), 3,60 (дд,  $J=12,4, 4,9$  Гц, 1H), 3,53-3,43 (м, 4H), 1,38 (м, 9H).

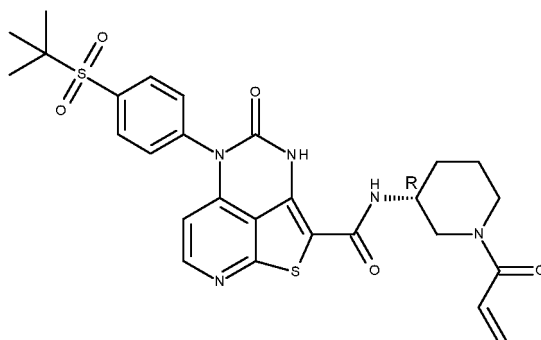
Пример 640. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С и с применением 5-изопропокси-2-метил-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ , 519,6;  $m/z$  по результатам анализа: 520,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,37-7,31 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,96-6,91 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,25-6,16 (м, 1H), 6,05-6,01 (м, 1H), 5,77-5,70 (м, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 4,55-4,26 (м, 1H), 4,22-3,92 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,11-2,05 (с, 4H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 1H), 1,32-1,29 (с, 6H).

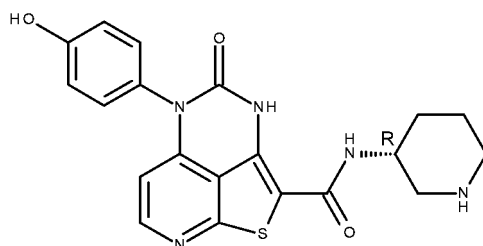
Пример 641. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-С и с применением 4-(трет-бутилсульфонил)-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_5S_2$ , 567,7;  $m/z$  по результатам анализа: 568,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,51 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,69-6,56 (м, 1H), 6,50-6,38 (м, 0,5H), 6,35 (с, 1H), 6,08 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,58 (с, 0,5H), 4,21-3,31 (м, 5H), 2,18-1,70 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

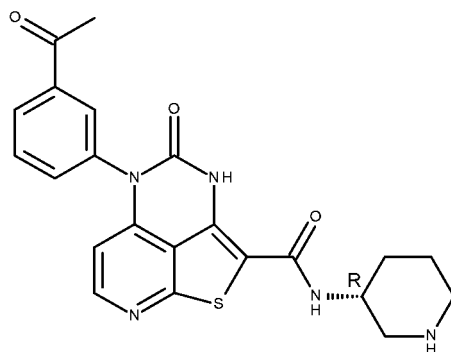
Пример 642. (R)-5-(4-Гидроксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534, стадии А-В, и применяя 4-(трет-бутокси)анилин вместо 3-циклобутиланилина на стадии А и с применением ТФА и дихлорэтана вместо 4 М НСl и диоксана на стадии В. МС (ИЭС): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{19}N_5O_3S$ , 409,5;  $m/z$  по результатам анализа: 410,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,17 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 3,53 (дд,  $J=12,1, 3,8$  Гц, 1H), 3,36 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,94-1,67 (м, 2H).

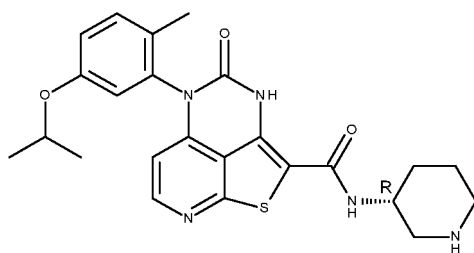
Пример 643. (R)-5-(3-Ацетилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В, и с применением 1-(3-аминофенил) этанона вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_3S$ , 435,5;  $m/z$  по результатам анализа: 436,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,37-10,27 (с, 1H), 9,45-9,31 (м, 1H), 9,26-9,06 (м, 1H), 8,44-8,31 (м, 2H), 8,19-8,11 (м, 1H), 8,10-8,03 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 6,10-5,99 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 1H), 3,35-3,26 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 3,23-3,13 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 2,96-2,76 (м, 2H), 2,65-2,58 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,80-1,59 (м, 2H).

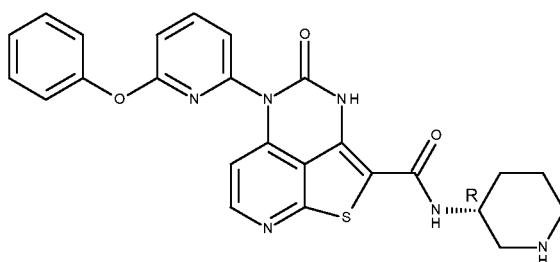
Пример 644. (R)-5-(5-(Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В и с применением 5-изопропоксид-2-метил-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ , 465,6;  $m/z$  по результатам анализа: 466,1  $[M+H]^+$ .

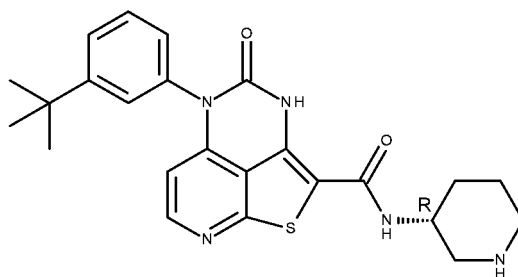
$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,52-8,47 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,41-7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,09-7,04 (дд,  $J=8,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,34-6,28 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,65-4,54 (дт,  $J=12,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 5H), 1,92-1,75 (м, 2H), 1,34-1,28 (дд,  $J=6,0, 4,5$  Гц, 6H).

Пример 645. (R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В, и с применением 6-феноксипиридин-2-амина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ , 486,6;  $m/z$  по результатам анализа: 487,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (600 МГц, MeOD)  $\delta$  8,19 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 3H), 7,09 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,14 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H).

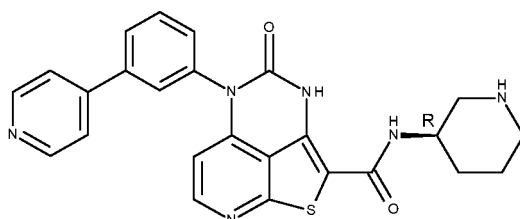
Пример 646. (R)-5-(3-(трет-Бутил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В, и с применением 3-трет-бутиланилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ , 449,6;  $m/z$  по результатам анализа: 450,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,44 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,58 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,51 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,29 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 3,54 (дд,  $J=12,2, 4,0$  Гц, 1H), 3,36 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 3,00 (т,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,96-1,71 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Пример 647. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

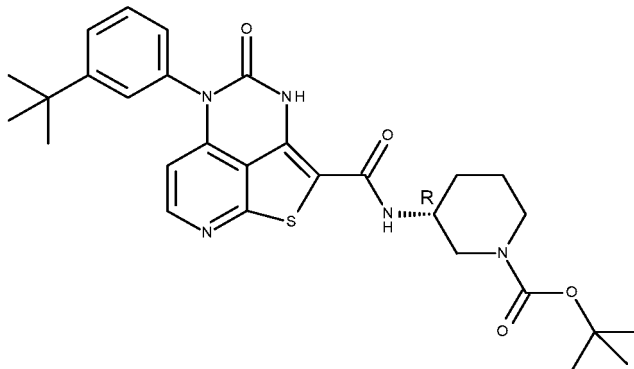


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии С-Н в приме-

ре 1 и с применением 3-(пиридин-4-ил)анилина на стадии С, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5;  $m/z$  по результатам анализа: 471,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,63-8,55 (м, 2H), 8,21 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,79-7,70 (м, 3H), 7,55-7,48 (м, 1H), 6,10 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,18-3,08 (м, 1H), 2,92-2,75 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 2H).

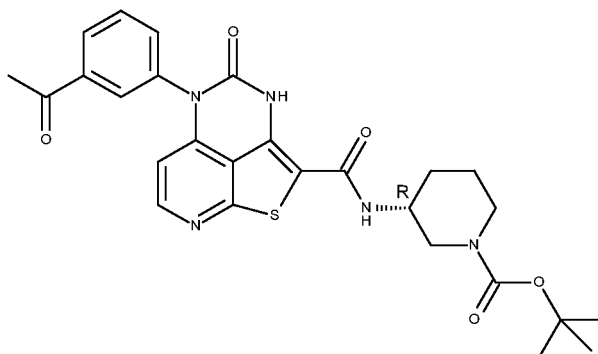
Пример 648. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-(трет-бутил)фенил)-4-охо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 3-трет-бутиланилин вместо 3-циклобутиланилина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{35}N_5O_4S$ , 549,7;  $m/z$  по результатам анализа: 550,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,54 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,23 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 2,87 (т,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,79 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,37 (с, 9H).

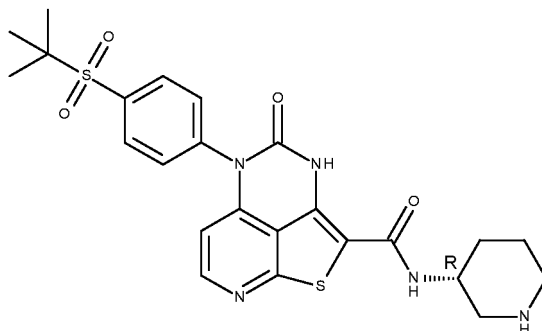
Пример 649. (R)-трет-Бутил 3-(5-(3-ацетилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 1-(3-аминофенил)этанон вместо 3-циклобутиланилина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_5S$ , 535,6;  $m/z$  по результатам анализа: 536,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,56-9,46 (с, 1H), 8,40-8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 7,98-7,91 (с, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,61-7,53 (с, 1H), 6,12-6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 3,71-3,43 (м, 4H), 3,40-3,22 (м, 1H), 2,68-2,57 (с, 3H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,54-1,47 (с, 9H).

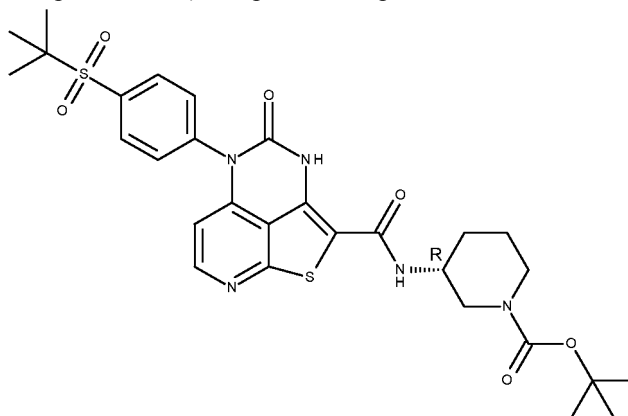
Пример 650. (R)-5-(4-(трет-Бутилсульфонил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в примере 534 на стадиях А-В и с применением 4-(трет-бутилсульфонил)-анилина вместо 3-циклобутиланилина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_4S_2$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (с, 1H), 9,42-9,29 (м, 1H), 9,21-9,09 (м, 1H), 8,40 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,88-7,80 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,28 (дд,  $J=59,3, 11,4$  Гц, 2H), 2,99-2,80 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,83-1,63 (м, 2H), 1,35 (с, 9H).

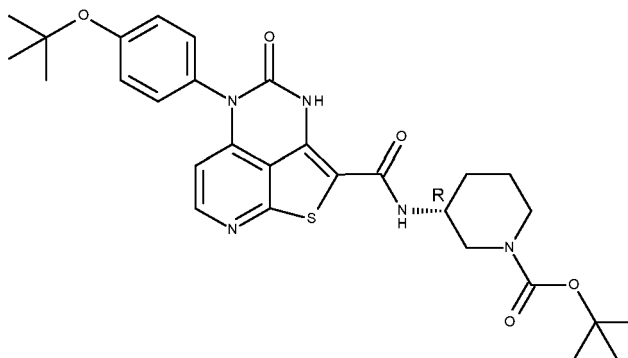
Пример 651. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4-охо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 4-(трет-бутилсульфонил)анилин вместо 3-циклобутиланилина с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{35}N_5O_6S_2$ , 613,8;  $m/z$  по результатам анализа: 614,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,55 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,21-5,35 (м, 2H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,70-3,44 (м, 3H), 3,34 (с, 1H), 1,89 (с, 2H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,42 (с, 9H).

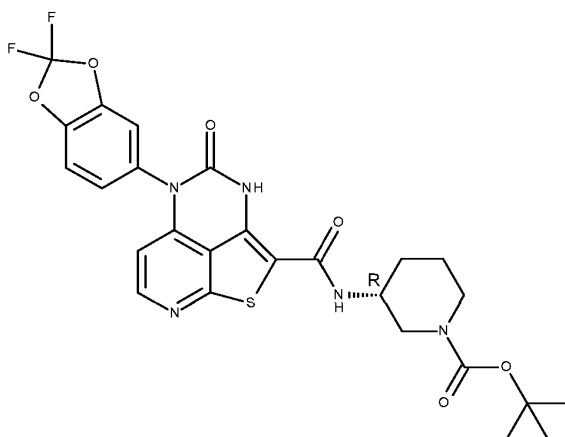
Пример 652. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-(трет-бутоксифенил)-4-охо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 4-(трет-бутоксифенил)анилин вместо 3-циклобутиланилина с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{35}N_5O_5S$ , 565,7;  $m/z$  по результатам анализа: 566,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 6,14 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,08-3,84 (м, 3H), 3,06-2,79 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (с, 9H).

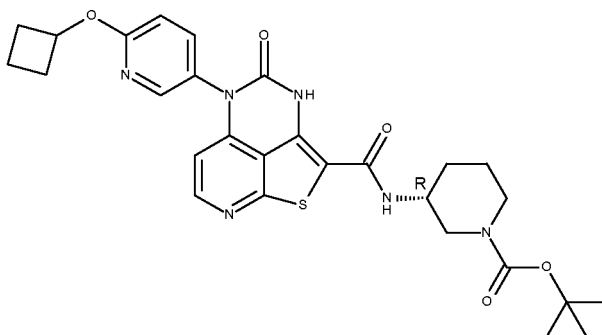
Пример 653. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2,2-дифторбензо[ $d$ ][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали с применением процедур, описанных в примере 525 стадии А-В с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{25}F_2N_5O_6S$ , 573,6;  $m/z$  по результатам анализа: 574,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,30 (дд,  $J=8,5, 2,0$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,03-2,66 (м, 2H), 2,03 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

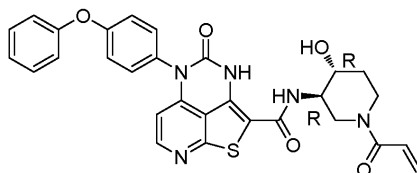
Пример 654. (R)-трет-Бутил 3-(5-(6-циклобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 6-(циклобутоксипиридин-3-амин вместо 3-циклобутиланилина с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{32}N_6O_5S$ , 564,7;  $m/z$  по результатам анализа: 565,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J=2,7, 0,5$  Гц, 1H), 7,74 (дд,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J=8,8, 0,5$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,28-5,17 (м, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 2H), 2,99-2,74 (м, 2H), 2,56-2,45 (м, 2H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

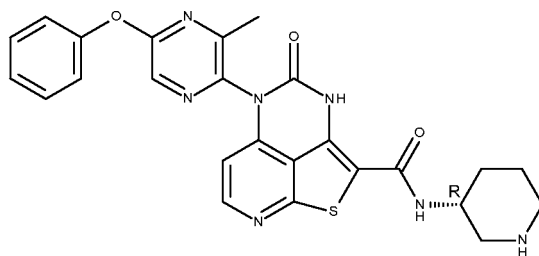
Пример 655. N-((3R,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I в примере 1, и с применением N-((3R,4R)-4-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 658) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,74 (с, 1H), 8,17 (дд,  $J=11,1, 5,7$  Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,22-7,05 (м, 5H), 6,71-6,59 (м, 1H), 6,54 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 6,26 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 6,00 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J=27,0, 12,4$  Гц, 1H), 3,86 (д,  $J=14,7$  Гц, 3H), 3,48 (с, 1H), 2,86 (т,  $J=15,9$  Гц, 1H), 2,68 (д,  $J=13,4$  Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,21 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H).

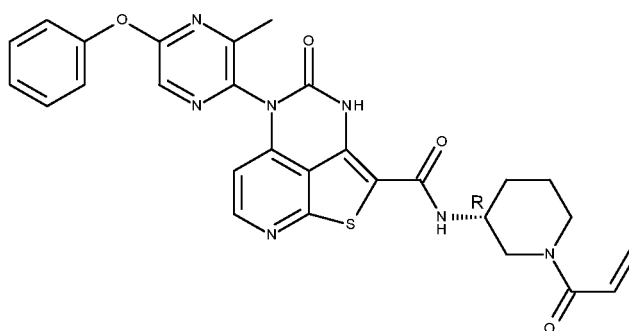
Пример 656. (R)-5-(3-Метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-В, и применяя 3-метил-5-феноксипиразин-2-амин (промежуточное соединение 51) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{23}N_7O_3S$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,56-8,50 (м, 1H), 8,34-8,27 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 3H), 6,57-6,52 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,59-3,50 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 3,40-3,33 (д,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,36-2,29 (с, 3H), 2,18-2,04 (м, 2H), 1,94-1,72 (м, 2H).

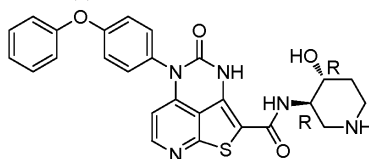
Пример 657. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с использованием условий аналогичных обнаруженным в способе 1 стадия I в примере 1 и с применением (R)-5-(3-метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 656) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}N_7O_4S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,31-8,26 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 3H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 2H), 5,78-5,68 (м, 1H), 4,58-4,27 (м, 1H), 4,23-3,89 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,36-2,26 (д,  $J=2,8$  Гц, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 658. N-((3R,4R)-4-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (3R,4R)-трет-Бутил 4-гидрокси-3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В сухую колбу добавляли трет-бутил (3R,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (410 мг, 1,896 ммоль), диизопропилэтиламин (0,996 мл, 5,69 ммоль) и THF (7,6 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (0,800 г, 1,90 ммоль) при 0°C. Реакцию контролировали с помощью LCMS и, когда она заканчивалась, реакцию гасили насыщенным  $NaHCO_3$ , экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (800 мг, выход: 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ , 601,68;  $m/z$  по результатам анализа: 602,2  $[M+H]^+$ .

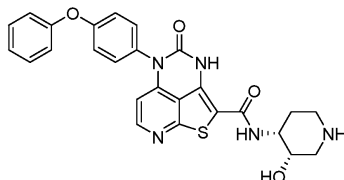
Стадия В. N-((3R,4R)-4-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (3R,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,33 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям TFA (22 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию концентрирова-



ли досуха и остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (660 мг, выход 99,0%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (дд,  $J=5,5$ , 1,7 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,27-7,09 (м, 5H), 6,12 (дд,  $J=5,8$ , 1,9 Гц, 1H), 4,20 (д,  $J=8,2$  Гц, 4H), 3,90 (тд,  $J=8,9$ , 4,2 Гц, 1H), 3,71 (тд,  $J=9,1$ , 4,2 Гц, 1H), 3,32 (дд,  $J=12,8$ , 4,3 Гц, 1H), 3,12 (дт,  $J=13,1$ , 4,1 Гц, 1H), 2,74-2,53 (м, 2H), 2,09 (дк,  $J=12,6$ , 3,8 Гц, 1H), 1,60 (дтд,  $J=13,8$ , 10,3, 3,9 Гц, 1H).

Пример 7. N-(цис-3-Гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



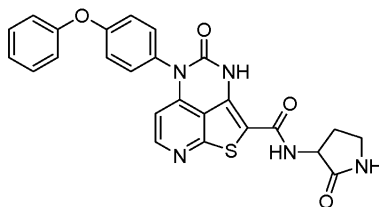
Стадия А: цис-трет-Бутил 3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В сухую колбу добавляли цис-трет-бутил 4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (402 мг, 1,896 ммоль), диизопропилэтиламин (0,996 мл, 5,69 ммоль) и THF (7,5 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 40) (0,800 г, 1,90 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию контролировали с помощью LCMS и, когда она заканчивалась, реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью DCM и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (950 мг, выход: 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ , 601,68;  $m/z$  по результатам анализа: 601,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,34 (дд,  $J=5,5$ , 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 4H), 7,26-7,11 (м, 5H), 6,09 (дд,  $J=5,5$ , 1,2 Гц, 1H), 5,40 (ддд,  $J=25,8$ , 7,8, 5,4 Гц, 1H), 5,00-4,86 (м, 2H), 4,37 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,93-3,79 (м, 3H), 3,63 (дт,  $J=12,7$ , 6,6 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия В. N-(Цис-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору цис-трет-бутил-3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (950 мг, 1,58 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям TFA (26 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (750 мг, выход 94,7%) в виде серовато-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 501,6;  $m/z$  по результатам анализа: 502,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45-7,26 (м, 4H), 7,23-7,07 (м, 5H), 6,15 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,45-3,36 (м, 3H), 3,14 (дд,  $J=13,4$ , 1,5 Гц, 1H), 3,03 (тд,  $J=13,1$ , 3,2 Гц, 1H), 2,21 (кд,  $J=13,3$ , 4,4 Гц, 1H), 2,00 (ушс, 1H), 1,95 (ддт,  $J=13,9$ , 6,0, 2,7 Гц, 1H).

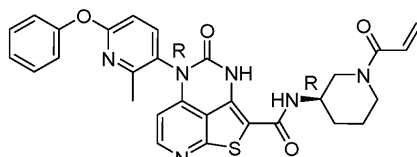
Пример 660. 4-Оксо-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные способу 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением Pd/C и THF вместо Fe, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  на стадии В и применяя 4-феноксанилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя 3-аминопирролидин-2-он и THF вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и DMF на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 485,5;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 3H), 7,24-7,08 (м, 6H), 6,29-6,00 (м, 4H), 4,71-4,33 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,21-2,19 (м, 1H).

Пример 661. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 2-Хлор-4-((2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)амино)никотинитрил. В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-4-йодпиридин-3-карбонитрил (72,1 г, 273 ммоль) и 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49, 50,5 г, 252 ммоль), добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (1/81 г, 8,06 ммоль), затем бис-(2-дифенилфосфинофениловый) эфир (DPEphos, 5,66 г, 10,5 ммоль) и карбонат цезия (195 г, 598 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали, обрабатывали 1,4-диоксаном (550 мл) через канюлю, продували с помощью N<sub>2</sub>, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в 2-литровую колбу и разбавляли водой до общего объема 2000 мл. Смесь перемешивали в течение 10 мин затем собирали коричневый осадок фильтрованием. Твердое вещество помещали в вакуум при 60°C с получением указанного в названии соединения (94,8 мг, выход 99%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O, 336,08; m/z по результатам анализа: 337,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. Метил 5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-4-((2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)амино)никотинитрил (94,8 г, 281 ммоль) и диоксан (440 мл), добавляли карбонат цезия (129 г, 396 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали, откачивали и продували с помощью N<sub>2</sub>. Метил-2-меркаптоацетат (48,0 г, 453 ммоль) добавляли посредством шприца и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали с помощью твердого карбонилдимидазола (121 г, 746) небольшими порциями для регулирования энергичного выделения газа. Затем реакционную смесь разбавляли водой до общего объема 2,0 л и перемешивали в течение 10 мин. Образовавшийся осадок выделяли фильтрованием. Твердое вещество растворяли в диоксане (600 мл), затем медленно обрабатывали водой (1,4 л). Полученный осадок отфильтровывали и твердое вещество высушивали под вакуумом при 80°C с получением указанного в названии соединения (103 г, 85%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 432,09; m/z по результатам анализа: 433,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. 5-(R)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу добавляли метил-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (52,7 г, 122 ммоль), THF (300 мл), MeOH (300 мл) и воду (300 мл), а затем гидроксид лития (24,7 г, 589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Смесь переносили в колбу 2 л и медленно добавляли 4 N HCl, пока раствор не станет нейтральным. Полученную суспензию отфильтровывали, фильтровальную лепешку промывали водой и высушивали твердое вещество в вакууме при 60°C с получением указанного в названии соединения (48,3 г, 95%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 418,07; m/z по результатам анализа: 419,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Способ хирального разделения: 5-(R)-(\*S)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Атропоизомеры хроматографировали для выделения двух отдельных атропоизомеров, причем соответствующие отдельные атропоизомеры произвольно помечены как \*S или \*R для обозначения того, что соединение представляет собой отдельный атропоизомер с неизвестной абсолютной конфигурацией. В случаях, для которых определяли абсолютную конфигурацию отдельного атропоизомерного соединения, атропоизомеры везде называют либо S, либо R (причем S соответствует альтернативным обозначениям aS, S<sub>a</sub> или P; и при этом R соответствует альтернативным обозначениям aR, R<sub>a</sub> или M). Очистку проводили на колонке для хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм. Подвижная фаза представляла собой: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH).

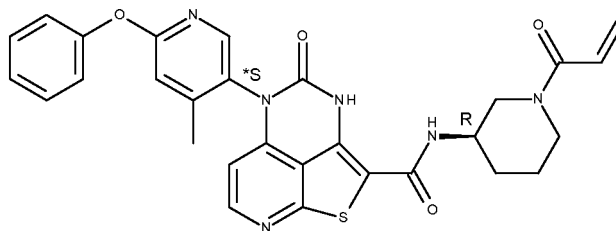
Стадия D: трет-Бутил (R)-3-(5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли трет-бутил(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (3,54 г, 17,7 ммоль) и DMF (30 мл), а затем 5-(R)-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (3,70 г, 8,83 ммоль) и DIPEA (3,75 мл, 21,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока она не становилась однородной, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли NATU (5,44 г, 14,3 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, после чего смеси давали нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин при непрерывном перемешивании. Добавляли дополнительную порцию NATU (590 мг, 1,55 ммоль) и при комнатной температуре перемешивали в течение дополнительных 5 мин. Добавляли воду (12 мл), смесь охлаждали при 0°C в течение 10 мин, осадок собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом. Осадок очистили (FCC) (50-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в названии соединения (4.19 г, 79%) в виде желтой пленки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 600,22; m/z по результатам анализа: 601,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия Е. (R)-5-(*S*)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид-2 HCl. Колбу, содержащую трет-бутил (R)-3-(5-(*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (4,18 г, 6,96 ммоль) обрабатывали диоксаном (40 мл), а затем 4 N HCl-диоксаном (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли Et<sub>2</sub>O (150 мл), затем полученное твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в названии соединения (4,68 г, 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 500,16; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия F. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-5-(*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид-2 HCl (4,18 г, 7,29 ммоль), DIEPA (5,0 мл, 29 ммоль) и DCM (70 мл). Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли тремя порциями акриловый ангидрид (0,936 мл, 8,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл), а затем DCM (100 мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин, затем отделяли слой DCM. Водный слой экстрагировали снова DCM (50 мл). Органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, изократический EtOAc). Фракции, содержащие продукт объединяли и концентрировали с получением указанного в названии соединения (2,14 г, 53%) в виде белого твердого вещества. Абсолютную стереохимическую конфигурацию указанного в названии соединения подтверждали посредством рентгенографического анализа после сокристаллизации с белком ВТК. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,17; m/z по результатам анализа: 555,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, MeOD) δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,83-6,74 (м, 1H), 6,23-6,17 (м, 1H), 6,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,58-4,27 (м, 1H), 4,22-3,97 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

Пример 662. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



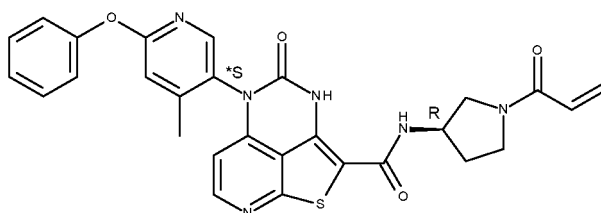
Стадия А. 2-Хлор-4-((4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)амино)никотинитрил. В круглодонную колбу, содержащую мешалку и 2-хлор-4-иодоникотинитрил (55,6 г, 210 ммоль) и 4-метил-6-феноксипиридин-3-амин (40,0 г, 200 ммоль), добавляли DPEPhos (4,53 г, 8,41 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,42 г, 6,31 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147,1 г, 451,4 ммоль). Пробирку вакуумировали, обрабатывали диоксаном (400 мл) через канюлю, затем продували азотом. Реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане до комнатной температуры, затем ее перенесли в колбу объемом 2 л и разбавляли водой до общего объема 2100 мл. Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем собирали коричневый осадок фильтрованием. Фильтровальную лепешку высушивали, вытягивая воздух через фритту в течение 10 мин, затем растворяли в DCM (400 мл) и высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и промывали твердое вещество с помощью DCM (100 мл). Раствор DCM выпаривали до получения 300 мл и затем обрабатывали гексанами (700 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин и отфильтровывали с получением указанного в названии соединения (64,29 г, выход 90,78%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия В. Метил 5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновая кислота. Герметизированную круглодонную колбу объемом 200 мл, содержащую 2-хлор-4-((4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)амино)никотинитрил (3,70 г, 11,0 ммоль), диоксан (40 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 мг, 0,0319 ммоль) вакуумировали и продували с помощью N<sub>2</sub>, затем обрабатывали с помощью метил-2-сульфанилацетата (3,30 г, 31,1 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали одной порцией твердого CDI (9,18 г, 56,6 ммоль) на воздухе, повторно герметизировали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили с помощью EtOAc (500 мл), DCM (500 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и собирали органические фазы. Водный слой экстрагировали еще 2 раза с помощью EtOAc (500 мл) и высушивали объединенные органические слои над безводным MgSO<sub>4</sub>, концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (2,18 г, выход 45,9%).

Стадия С. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии F-G (в том числе Способ А хирального разделения соединений после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и с применением метил-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата вместо метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40-8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15-8,04 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,08-7,02 (с, 1H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,25-6,14 (м, 2H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,57-4,25 (м, 1H), 4,21-3,90 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 3H), 2,12-2,02 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H).

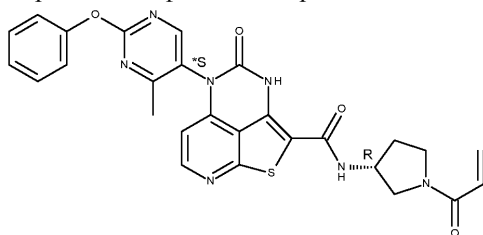
Пример 663. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 662 стадии А-С, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) на стадии С с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,38-8,33 (дд, J=5,5, 1,0 Гц, 1H), 8,12-8,08 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,07-7,03 (с, 1H), 6,68-6,54 (м, 1H), 6,33-6,25 (м, 1H), 6,18-6,15 (дд, J=5,5, 1,0 Гц, 1H), 5,78-5,72 (м, 1H), 4,72-4,54 (м, 1H), 4,03-3,48 (м, 4H), 2,41-2,23 (м, 1H), 2,23-2,19 (с, 3H), 2,19-2,03 (м, 1H).

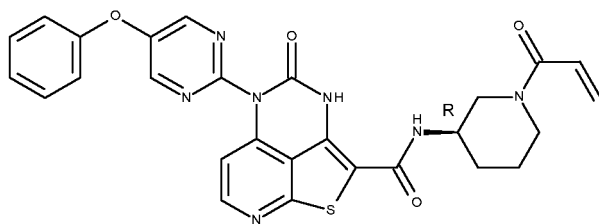
Пример 664. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали используя аналогичные условия, описанные в примере 662 стадии А-В и с применением 4-метил-2-феноксипиримидин-5-амина вместо 4-метил-6-феноксипиридин-3-амина на стадии А, и с применением способа 1 стадии F-G (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и использование метил-5-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата вместо Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с использованием 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5), 1-пропанфосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,59-8,48 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,45-8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,34-7,18 (м, 3H), 6,72-6,53 (м, 1H), 6,35-6,22 (м, 2H), 5,81-5,67 (м, 1H), 4,73-4,56 (м, 1H), 4,06-3,47 (м, 4H), 2,40-2,02 (м, 5H).

Пример 665. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

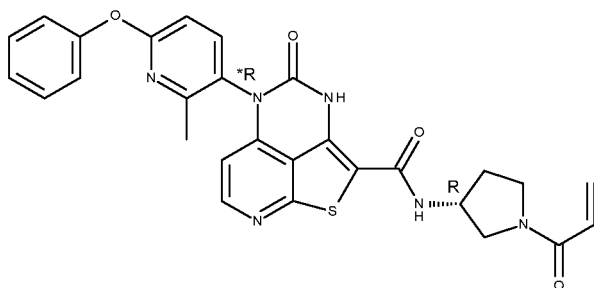


Стадия А. 5-Феноксипиридин-2-амин. Указанное в названии соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 528, стадия А, с использованием 5-бромпиридин-2-амина вместо 5-бромпиразин-2-амина.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-I в примере 1 и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_4S$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,73-8,64 (м, 2H), 8,37-8,30 (м, 1H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 3H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,35-6,27 (м, 1H), 6,24-6,14 (м, 1H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,57-4,27 (м, 1H), 4,22-3,86 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

Пример 666. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

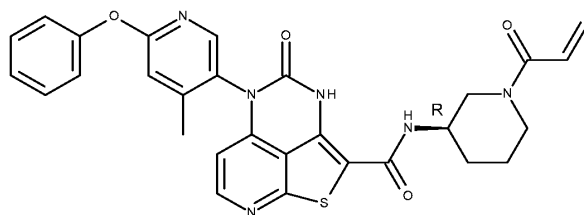


Указанное в названии соединение получали используя аналогичные условия, описанные в примере 662 стадии А-В и с применением 2-метил-6-феноксипиридин-3-амина (промежуточное соединение 49) вместо 4-метил-6-феноксипиридин-3-амина на стадии А, с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии F-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) в примере 1 и с применением метил 5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата вместо Метил 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с использованием трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата и диизопропилэтиламина вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6;  $m/z$  по результатам анализа: 541,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39-8,35 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,92-6,89 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,67-6,55 (м, 1H), 6,33-6,25 (м, 1H), 6,17-6,14 (м, 1H), 5,78-5,73 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,04-3,49 (м, 4H), 2,39-2,26 (м, 1H), 2,26-2,22 (с, 3H), 2,19-2,04 (м, 1H).

Пример 667. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

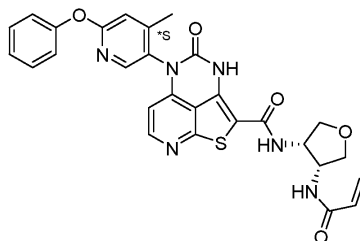


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии F-G в примере 1 и с применением метил-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (пример 662, стадия В) вместо Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) и ди-

зопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6; m/z по результатам анализа: 555,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,40-8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,30-7,14 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,88-6,74 (м, 1H), 6,27-6,12 (м, 2H), 5,80-5,67 (м, 1H), 4,60-4,25 (м, 1H), 4,22-3,91 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,01-2,83 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,94-1,44 (м, 3H).

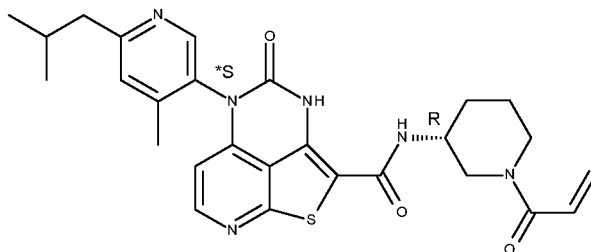
Пример 8. N-(цис-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-( $^*S$ )-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии F-I в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии для получения атропоизомера  $^*S$ ) и с применением метил-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (пример 662, стадия В) вместо метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с применением цис-тетрагидрофурана-3,4-диамина, 1-пропанодифосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G и с применением акриловой кислоты, диизопропилэтиламина и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида вместо проп-2-еноилхлорида и триэтиламина на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ , 556,6; m/z по результатам анализа: 557,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,39-8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12-8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,08-7,02 (с, 1H), 6,34-6,17 (м, 3H), 5,67-5,62 (м, 1H), 4,82-4,68 (м, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,85-3,77 (м, 2H), 2,25-2,14 (с, 3H).

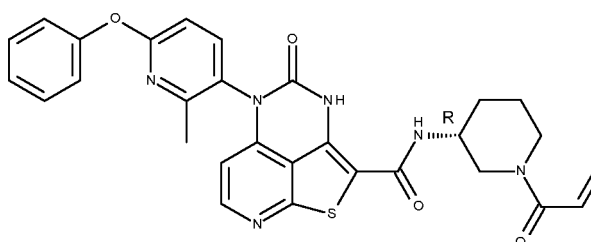
Пример 669. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 1 способ 1 стадия G с применением 5-( $^*S$ )-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 82) и 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ , 518,6; m/z по результатам анализа: 519,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,20 (д, J=15, 6 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,80-5,67 (м, 1H), 4,59-4,24 (м, 1H), 4,23-3,89 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,73 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H), 0,99 (дд, J=6,5, 1,5 Гц, 6H).

Пример 670. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

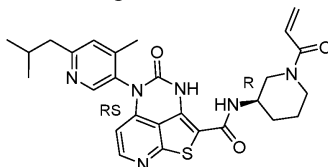


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере

534 стадии А-С, и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6;  $m/z$  по результатам анализа: 555,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,91 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,85-6,71 (м, 1H), 6,20 (д,  $J=17,0$  Гц, 1H), 6,15 (дд,  $J=5,5, 1,6$  Гц, 1H), 5,78-5,68 (м, 1H), 4,58-4,25 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,18 (т,  $J=11,3$  Гц, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 1H).

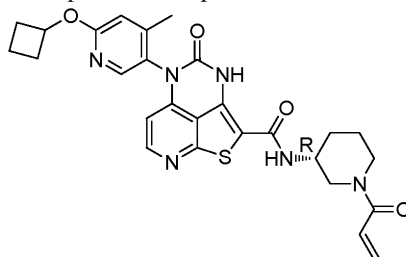
Пример 671. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 1 способ 1 стадия G с применением 5-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 81) и 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ , 518,6;  $m/z$  по результатам анализа: 519,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,37-8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,24-6,16 (м, 1H), 6,04 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,60-4,27 (м, 1H), 4,23-3,92 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 1H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,73 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,81-1,50 (м, 2H), 1,05-0,95 (м, 6H).

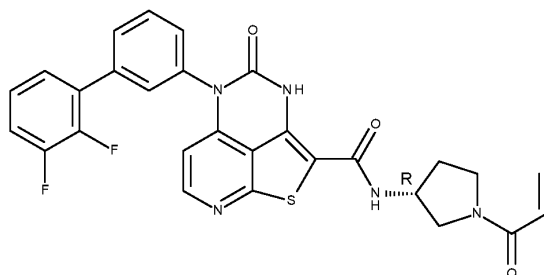
Пример 672. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяли 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин и циклобутанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяли 6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяли (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), диизопропилэтиламин и 1-пропанофосфоновый ангидрид вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G (98 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ , 532,6;  $m/z$  по результатам анализа: 533,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,87-6,73 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 6,11 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,74 (т,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 4,59-4,48 (м, 0,5H), 4,33-4,14 (м, 1H), 4,04-3,91 (м, 1,5H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,02-2,87 (м, 1H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,21-2,11 (м, 5H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 673. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

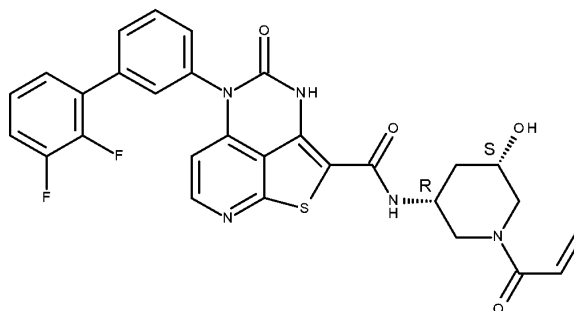


Раствор 5-(3-бромфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 57, 250 мг, 0,641 ммоль) 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5, 90,0 мг, 0,641 ммоль), триэтиламина (129 мг, 1,28 ммоль) и НАТУ (268 мг, 0,705 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли

воду и осадок собирали фильтрованием с получением бледно-желтого твердого вещества. Смесь твердого вещества и (2,3-дифторфенил)борной кислоты, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (52 мг, 0,064 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136 мг, 1,28 ммоль) в диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (102 мг, выход 28,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 545,6; m/z по результатам анализа: 546,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30-8,24 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 3H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 6,66-6,49 (м, 1H), 6,31-6,19 (м, 1H), 6,19-6,13 (м, 1H), 5,76-5,68 (м, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,00-3,46 (м, 4H), 2,36-2,00 (м, 2H).

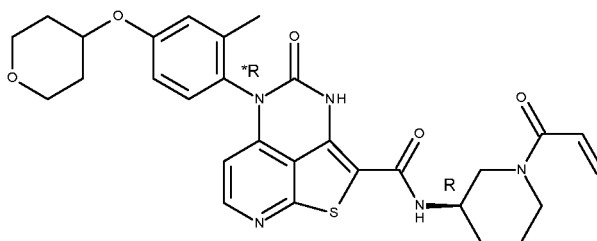
Пример 674. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифторо-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных применяемым в примере 673, и применяя (3R,5S)-трет-бутил-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2) вместо 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) и с применением способа 1 на стадии I с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 575,6; m/z по результатам анализа: 576,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,25 (м, 1H), 7,80-7,63 (м, 3H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,39-7,18 (м, 3H), 6,84-6,66 (м, 1H), 6,26-6,11 (м, 2H), 5,76-5,61 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 4,00-3,48 (м, 5H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,91-1,75 (м, 1H).

Пример 675. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

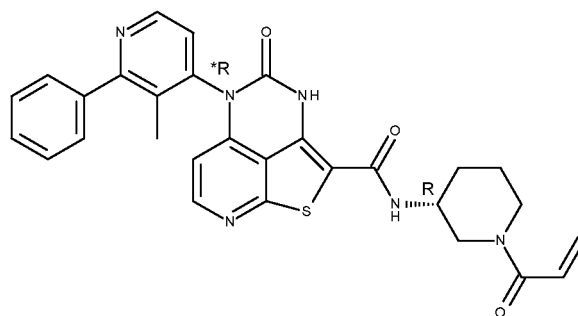


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-Г (в том числе Способ А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера <sup>\*</sup>R) в примере 1 и с применением тетрагидропиран-4-илметансульфоната и 3-метил-4-нитрофенола вместо 4-фтор-2-метил-1-нитробензола и фенола на стадии А и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 561,65; m/z по результатам анализа: 562,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31-8,24 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,83-6,70 (м, 1H), 6,25-6,12 (м, 1H), 6,04-5,97 (м, 1H), 5,76-5,65 (м, 1H), 4,67-4,56 (м, 1H), 4,33-4,12 (м, 1H), 4,05-3,82 (м, 4H), 3,66-3,53 (м, 2H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 6H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,63-1,51 (м, 1H)

Пример 676. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

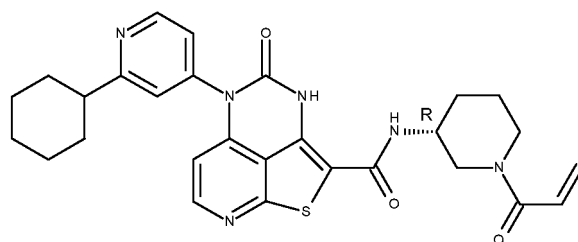




Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадиям С-Г (включая Способ А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением 3-Метил-2-фенилпиридин-4-амина (промежуточное соединение 48) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ , 538,6;  $m/z$  по результатам анализа: 539,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,66 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 6H), 6,88-6,71 (м, 1H), 6,23-6,16 (м, 2H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,61-4,26 (м, 1H), 4,19-3,93 (м, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

Пример 677. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклогексилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

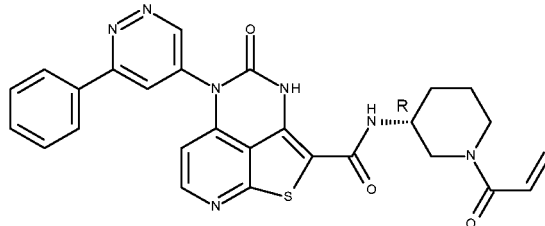


Стадия А. 2-Циклогексилпиридин-4-амин. Раствор 2-хлор-4-нитропиридина (2,50 г, 15,8 ммоль), циклогексен-1-илбороновой кислоты (2,38 г, 18,9 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,643 г, 0,788 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (3,34 г, 31,5 ммоль) в диоксане (50 мл) и  $H_2O$  (5 мл) перемешивали при  $110^\circ C$  в течение ночи. Реакцию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество растворяли в EtOH (100 мл) при комнатной температуре и добавляли Pd/C (500 мг). Смесь продували с помощью  $H_2$  (2x) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию отфильтровывали и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (2,0 г, выход 72%), которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклогексилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-циклогексилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{30}N_6O_3S$ , 530,6;  $m/z$  по результатам анализа: 531,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,67 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 6,87-6,71 (м, 1H), 6,25-6,12 (м, 2H), 5,77-5,61 (м, 1H), 4,58-4,31 (м, 1H), 4,25-3,87 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,07-1,82 (м, 6H), 1,77-1,28 (м, 8H).

Пример 678. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

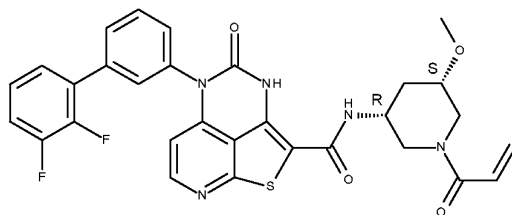


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677, стадия А, и применяя 6-хлорпиридазин-4-амин и фенилбороновую кислоту вместо 2-хлор-

4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1, стадии С-I в примере 1 и с применением 6-фенилпиридазин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  9,33 (с, 1H), 8,53-8,42 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 3H), 6,83-6,64 (м, 1H), 6,48-6,36 (м, 1H), 6,18-6,08 (м, 1H), 5,75-5,59 (м, 1H), 4,54-4,24 (м, 1H), 4,19-3,84 (м, 2H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,93-2,76 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,76-1,61 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H).

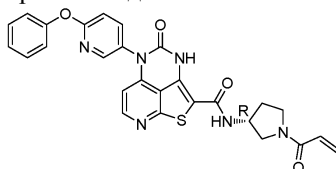
Пример 679. N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифторо-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных применяемым в примере 673, и применяя трет-бутил (3R,5S)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 29) вместо 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) и с применением способа 1 на стадии I с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$ , 589,6;  $m/z$  по результатам анализа: 590,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,25-8,17 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 3H), 7,55-7,43 (м, 1H), 7,33-7,13 (м, 3H), 6,83-6,55 (м, 1H), 6,19-5,99 (м, 2H), 5,77-5,48 (м, 1H), 4,15-3,99 (м, 2H), 3,89-3,44 (м, 4H), 3,44-3,40 (м, 3H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 1H).

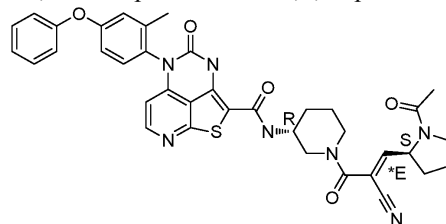
Пример 680. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные в способе 1, стадии А-I в примере 1, и используя 2-хлор-5-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и используя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/ $H_2O$  и  $NH_4Cl$  на стадии В, и используя 6-феноксипиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и используя (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{22}N_6O_4S$ , 526,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,58 (с, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 8,20 (к,  $J=4,3, 3,5$  Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,30-7,17 (м, 3H), 7,10 (дд,  $J=8,7, 1,9$  Гц, 1H), 6,46-6,23 (м, 2H), 6,13 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,67 (ддд,  $J=16,4, 9,2, 3,2$  Гц, 1H), 4,68 (дк,  $J=32,2, 5,1, 4,6$  Гц, 1H), 3,82-3,55 (м, 4H), 2,25 (ддт,  $J=38,8, 13,2, 6,1$  Гц, 2H).

Пример 681. N-(R)-1-((E)-3-((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



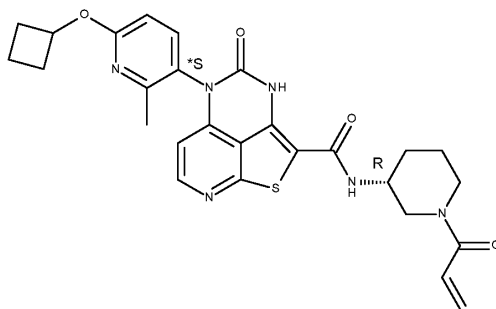
Стадия А. (S)-1-(2-(Гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанон. К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (0,50 г, 4,9 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,555 г, 5,43 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Добавляли  $K_2CO_3$  (1,364 г, 9,886 ммоль) и продолжали перемешивание в течение нескольких минут. Реакцию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (0,57 г 80% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_{13}NO_2$ , 143,18;  $m/z$  по результатам анализа: 144,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (S)-1-Ацетилпирролидин-2-карбальдегид. Раствор оксалилдихлорида (0,683 г, 5,38 ммоль) в сухом DCM (20 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и добавляли к реакционной смеси (метилсульфинил)метан (0,840 г, 10,8 ммоль), после чего (S)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанон (0,700 г, 4,89 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После добавления по каплям триэтиламин (2,473 г, 24,44 ммоль) реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После полного расходования (S)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанона реакцию гасили дистиллированной водой, перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали реакционную смесь с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до сухого остатка с получением указанного в названии соединения (0,590 г, выход 85,5%).

Стадия С. N-((R)-1-((E)-3-((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 874, 150 мг, 0,265 ммоль), (S)-1-ацетилпирролидин-2-карбальдегида (112 мг, 0,795 ммоль), пиперидина (0,30 мл),  $\text{AcOH}$  (0,10 мл), диоксана (10,0 мл) и молекулярных сит 4A (0,50 г) перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакцию концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (68 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ , 689,8; m/z по результатам анализа: 690,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.34-8.29 (м, 1H), 7.42-7.35 (м, 2H), 7.33-7.26 (м, 1H), 7.19-7.12 (м, 1H), 7.09-7.02 (м, 3H), 7.00-6.93 (м, 1H), 6.92-6.61 (м, 1H), 6.08-6.03 (м, 1H), 4.41-3.48 (м, 6H), 3.26-2.81 (м, 2H), 2.28-2.16 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 2.09-1.95 (м, 5H), 1.95-1.76 (м, 3H), 1.74-1.53 (м, 2H).

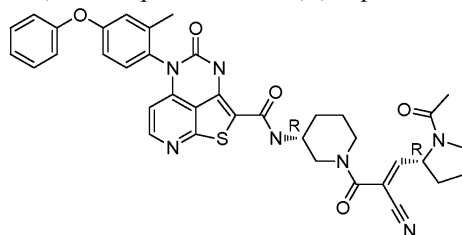
Пример 682. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Г (в том числе Способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) в примере 1 и с применением 2-фтор-5-нитро-6-пиколина, циклобутанола и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  на стадии А и применяя  $\text{Zn}$  вместо  $\text{Fe}$  на стадии В и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), 1-пропанодифосфоновый ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата,  $\text{HATU}$  и триэтиламина на стадии G, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 532,6; m/z по результатам анализа: 533,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,86-6,72 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=16,9$  Гц, 1H), 6,08 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 5,26-5,17 (м, 1H), 4,59-4,25 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,19 (т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,03-2,85 (м, 1H), 2,56-2,44 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 1H).

Пример 683. N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-1-Ацетилпирролидин-2-карбальдегид. К раствору оксалилдихлорида (439 мг, 3,46 ммоль) в сухом DCM (20 мл), охлажденном до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ , добавляли (метилсульфинил)метан (540 мг, 6,91 ммоль), а затем (R)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанон (450 мг, 3,14 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После добавления по каплям триэтиламин (1,59 г, 15,7 ммоль) реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры.

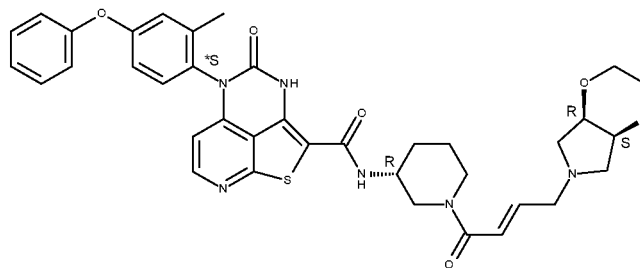
После полного расходования (R)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанона реакцию гасили

дистиллированной водой, перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (330 мг, выход 74,4%).

Стадия В. N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 874, 150 мг, 0,265 ммоль), (R)-1-ацетилпирролидин-2-карбальдегида (112 мг, 0,795 ммоль), пиперидина (0,30 мл),  $\text{AcOH}$  (0,10 мл), диоксана (10,0 мл) и молекулярных сит 4А (0,50 г) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакцию концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (48 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ , 689,8; m/z по результатам анализа: 690,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.34-8.29 (м, 1H), 7.42-7.35 (м, 2H), 7.33-7.26 (м, 1H), 7.19-7.12 (м, 1H), 7.09-7.02 (м, 3H), 7.00-6.93 (м, 1H), 6.92-6.61 (м, 1H), 6.08-6.03 (м, 1H), 4.33-3.90 (м, 3H), 3.88-3.48 (м, 3H), 3.26-2.81 (м, 2H), 2.28-2.16 (м, 1H), 2.11 (с, 3H), 2.09-1.95 (м, 5H), 1.95-1.76 (м, 3H), 1.74-1.53 (м, 2H).

Пример 9. 5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. Бензил-3,4-дигидрогидрокси-пирролидин-1-карбоксилат. К раствору бензил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (5,00 г, 24,6 ммоль) в THF (40 мл) и воде (15 мл) добавляли  $\text{OsO}_4$  (62 мг, 0,25 ммоль) и N-метилморфолина N-оксид (3,747 г, 31,98 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и распределяли остаток между EtOAc и водой. Органический слой собрали, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (4,8 г, выход 82%).

Стадия В. Бензил (4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-карбоксилат. К раствору NaOH (9,00 г, 225 ммоль) в воде (30 мл) добавляли бензил-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (4,8 г, 20 ммоль), DCM (30 мл) и фторид тетрабутиламония (2,645 г, 10,12 ммоль) и перемешивали смесь при  $55^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (0,96 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

Стадия С. (4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-Гексагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол. Раствор бензил(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-карбоксилата (0,96 г, 3,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (51 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (10 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. в атмосфере  $\text{H}_2$ . Смесь отфильтровывали и концентрировали досуха под вакуумом с получением указанного в названии соединения (0,43 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D. Метил (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-ил]-бут-2-еноат. (4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-Гексагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол (30 мг, 0,23 ммоль) добавляли к смеси метил(E)-4-бромбут-2-еноата (41 мг, 0,23 ммоль), диизопропилэтиламина (30 мг, 0,23 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (55 мг), которое применяли на следующей стадии без очистки.

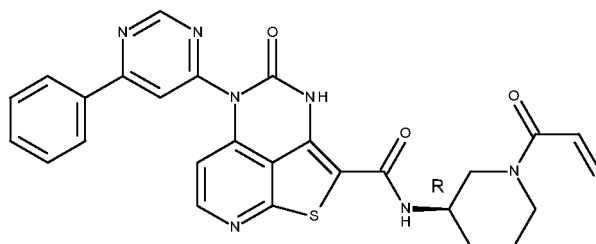
Стадия E. (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-Гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-ил]-бут-2-еновая кислота. Метил (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-ил]-бут-2-еноат (55 мг, 0,24 ммоль) в насыщенной водной HCl (4 М, 5 мл) подвергали реакции с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (55 мг), которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия F. 5-(*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) (120 мг, 0,24 ммоль), (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6-ил]бут-2-еновой кислоты (51 мг,

0,24 ммоль), НАТУ (119 мг, 0,312 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли диизопропилэтиламин (93 мг, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (29 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{37}H_{38}N_6O_6S$ , 694,8;  $m/z$  по результатам анализа: 695,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,29 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,79-6,60 (м, 2H), 6,07-6,03 (м, 1H), 4,17-3,89 (м, 5H), 3,81-3,65 (м, 2H), 3,61-3,32 (м, 5H), 3,20-3,04 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 2H), 2,87-2,75 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H).

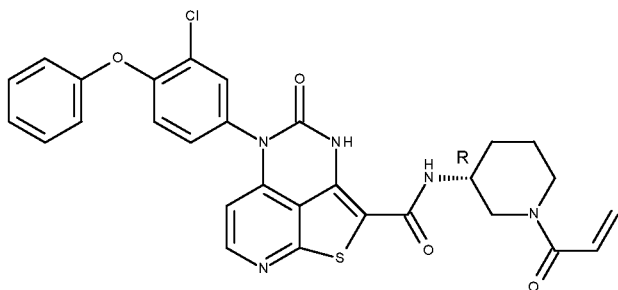
Пример 685. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677, стадия А, и применяя 6-хлорпиримидин-4-амин и фенилбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1, стадии С-І в примере 1 и с применением 6-фенилпиримидин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ , 525,6;  $m/z$  по результатам анализа: 526,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  9,34-9,27 (м, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 8,26-8,18 (м, 3H), 7,58-7,50 (м, 3H), 6,85-6,71 (м, 1H), 6,64-6,58 (м, 1H), 6,26-6,14 (м, 1H), 5,77-5,66 (м, 1H), 4,50-3,94 (м, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

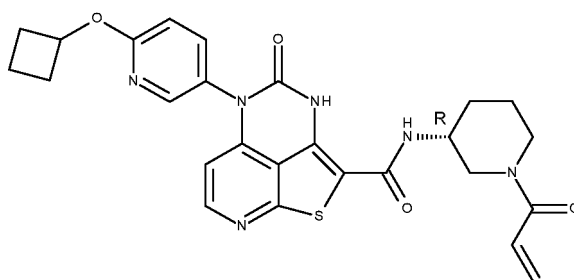
Пример 686. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии F-I в примере 1 и с применением метил 5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (промежуточное соединение 68) вместо Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата на стадии F и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}N_5O_4S$ , 574,1;  $m/z$  по результатам анализа: 574,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,83-6,70 (м, 1H), 6,25-6,11 (м, 2H), 5,78-5,62 (м, 1H), 4,58-4,25 (м, 1H), 4,21-3,81 (м, 2H), 3,25-3,03 (м, 1H), 2,93-2,76 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,61-1,46 (м, 1H).

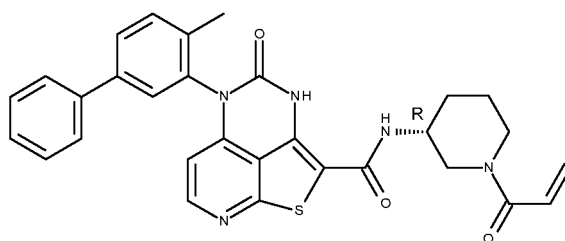
Пример 687. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутотоксипиримидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 534 стадии А-С, и применяя 6-(циклобутокси) пиридин-3-амин вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{26}N_6O_4S$ , 518,6;  $m/z$  по результатам анализа: 519,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,84-6,74 (м, 1H), 6,23-6,16 (м, 2H), 5,73 (т,  $J=11,4$  Гц, 1H), 5,27-5,18 (м, 1H), 4,57-4,28 (м, 1H), 4,21-3,92 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 2H), 2,07 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,66-1,52 (м, 1H).

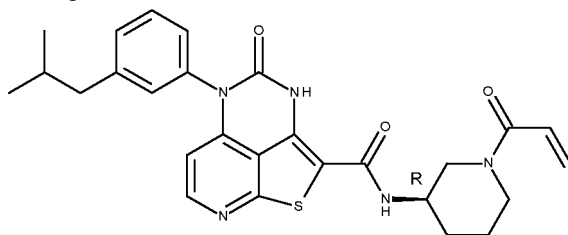
Пример 688. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677, стадия А, и применяя 4-бром-1-метил-2-нитробензол и фенилбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты на стадии А (со стадией восстановления без Pd/C) и с применением способа 1 стадии В-І в примере 1 и с применением 2-метил-5-фениланилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ , 537,6;  $m/z$  по результатам анализа: 538,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,18 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 6,89-6,60 (м, 1H), 6,28-6,10 (м, 1H), 6,06-5,96 (м, 1H), 5,79-5,61 (м, 1H), 4,63-4,22 (м, 1H), 4,21-3,84 (м, 2H), 3,22-3,05 (м, 1H), 2,96-2,75 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 1H), 1,75-1,44 (м, 2H).

Пример 689. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

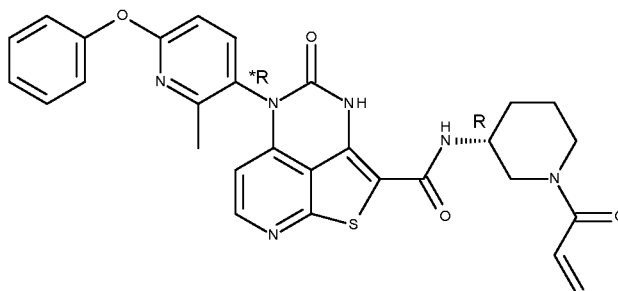


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677 стадия А, и применяя 1-бром-3-нитробензола и изобутилбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1, стадии В-І в примере 1 и с применением Pd/C вместо Fe на стадии В и с использованием 3-изобутиланилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ , 503,6;  $m/z$  по результатам анализа: 504,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,23 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 1H), 6,09-6,03 (м, 1H), 5,77-5,67 (м, 1H), 4,53-3,94 (м, 3H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,63-

1,52 (м, 1H), 0,95-0,90 (м, 6H).

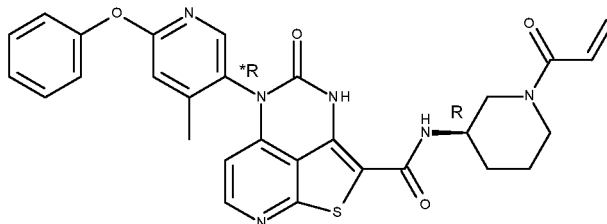
Пример 10. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 670) разрешали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH) давал указанное в названии соединение. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,85-6,72 (м, 1H), 6,26-6,12 (м, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,64-4,24 (м, 1H), 4,22-3,90 (м, 2H), 3,26-3,09 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H).

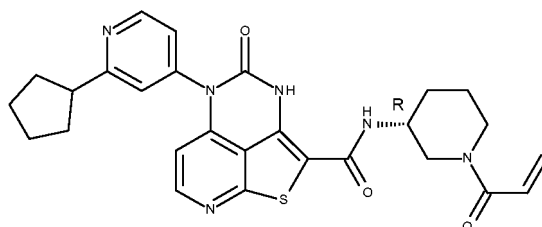
Пример 691. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Г (включая стадию А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*R*) в примере 1 и с использованием 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и используя Pd/C вместо Fe на стадии В, и используя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил] проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39-8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13-8,08 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,07-7,02 (с, 1H), 6,86-6,73 (м, 1H), 6,26-6,14 (м, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,59-4,26 (м, 1H), 4,21-3,92 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,01-2,84 (м, 1H), 2,24-2,18 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,66-1,52 (м, 1H).

Пример 692. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклопентилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

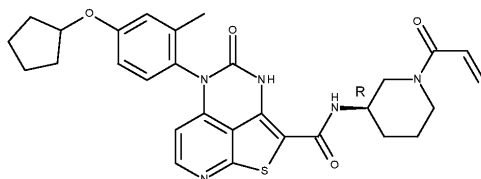


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677, стадия А, и применяя циклопентен-1-илбороновую кислоту вместо циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1, стадии С-I в примере 1 и с применением 6-циклопентилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 516,6; m/z по результатам анализа: 517,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,42-

7,36 (м, 1H), 6,86-6,69 (м, 1H), 6,25-6,09 (м, 2H), 5,77-5,62 (м, 1H), 4,56-4,29 (м, 1H), 4,24-3,86 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,19-3,05 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 3H), 1,91-1,65 (м, 8H), 1,60-1,48 (м, 1H).

Пример 693. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклопентилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



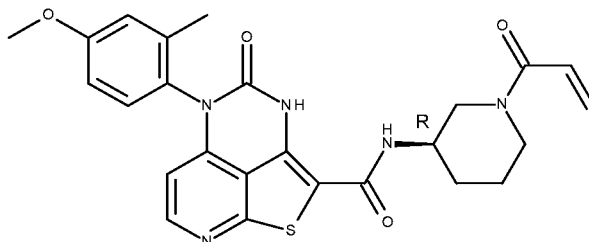
Стадия А. 2-Хлор-4-((4-цикломентокси-2-метилфенил)амино)никотинитрил. К раствору 2-хлор-4-((4-гидрокси-2-метилфенил)амино)никотинитрила (промежуточное соединение 14, 500 мг, 1,93 ммоль), цикlopentанола (166 мг, 1,93 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (1,0 г, 3,8 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DIAD (3,8 мл, 3,8 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), экстрагировали DCM, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (220 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ , - 327,81; m/z по результатам анализа: 328,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклопентилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии D-I, в примере 1, и используя 2-хлор-4-((4-(циклопентилокси)-2-метилфенил)амино) никотинитрил вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксанилино)пиперидин-3-карбонитрила на стадии D и используя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 545,7; m/z по результатам анализа: 546,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,84-6,75 (м, 1H), 6,21-6,12 (м, 1H), 5,99 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,74-5,68 (м, 1H), 4,91-4,86 (м, 1H), 4,58-4,31 (м, 1H), 4,17-3,98 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,20-3,04 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 3H), 1,86-1,76 (м, 5H), 1,74-1,61 (м, 3H), 1,57-1,45 (м, 1H).

Пример 694. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

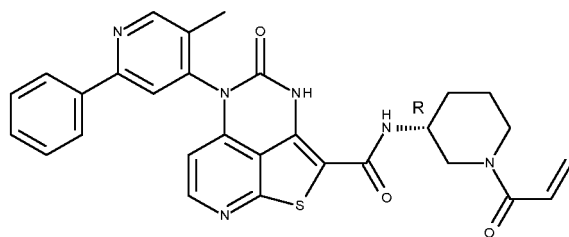


Указанное в названии соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии С-I, в примере 1, и используя 4-метокси-2-метиланилин вместо 2-хлор-4-иодпиперидин-3-карбонитрила на стадии С и используя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 491,6; m/z по результатам анализа: 492,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,34-8,24 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,85-6,72 (м, 1H), 6,27-6,13 (м, 1H), 6,06-5,96 (м, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,61-4,26 (м, 1H), 4,20-3,89 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 4H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,62-1,51 (м, 1H).

Пример 695. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-метил-2-фенилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

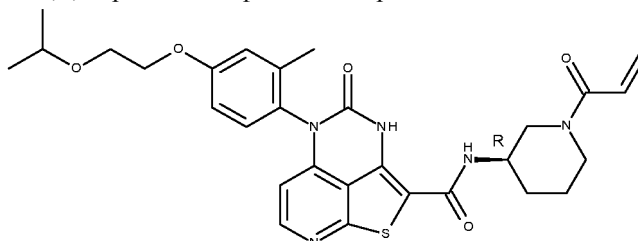




Указанное в заголовке соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 677 на стадии А, и используя 2-хлор-5-метилпиридин-4-амин, DMAP, уксусный ангидрид и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексена-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с использованием способа 1, стадии С-Г в примере 1 и с использованием 5-метил-2-фенилпиридин-4-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и используя 1-[(3R,5R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ , 538,6;  $m/z$  по результатам анализа: 539,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,07-7,95 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 3H), 6,83-6,70 (м, 1H), 6,24-6,09 (м, 2H), 5,77-5,62 (м, 1H), 4,62-4,26 (м, 1H), 4,22-3,89 (м, 2H), 3,29-3,08 (м, 1H), 2,93-2,79 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 1H).

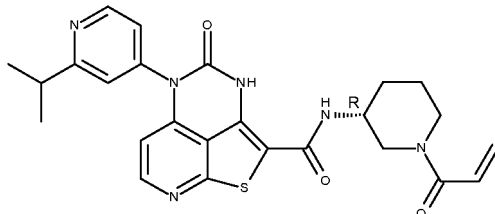
Пример 696. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропоксизтокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединения получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1 и с использованием 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и 2-изопропоксизтанола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и используя Pd/C вместо Fe на стадии В, и используя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{33}N_5O_5S$ , 563,7;  $m/z$  по результатам анализа: 564,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,84-6,73 (м, 1H), 6,28-6,12 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,55-4,27 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,19 (д,  $J=6,2$ , 6H).

Пример 697. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

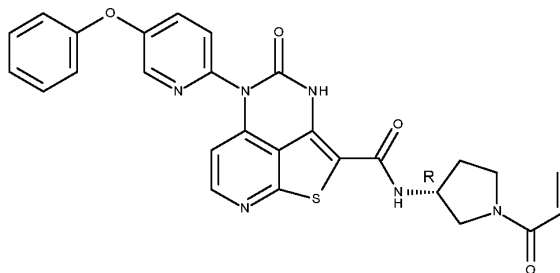


Указанное в названии соединения получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677 стадии А, и применяя 2-хлор-4-нитропиридин и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты на стадии А и с применением способа 1 стадии С-Г в примере 1 и используя 2-изопропилпиридин-4-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и используя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{26}N_6O_3S$ , 490,6;  $m/z$  по результатам анализа: 491,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,68 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 6,86-6,70 (м, 1H), 6,24-6,06 (м, 2H), 5,76-5,59 (м, 1H), 4,59-4,30 (м, 1H), 4,27-3,84 (м, 2H), 3,22-

3,04 (м, 2H), 2,88-2,74 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 6H).

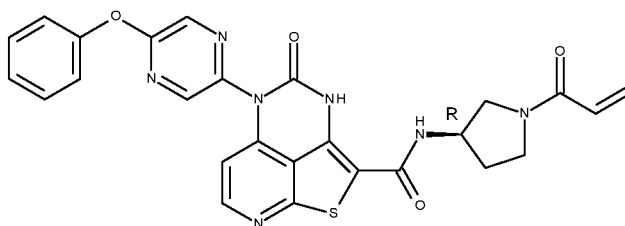
Пример 698. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-I, в примере 1, и используя 5-бром-2-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и используя Pd/C вместо Fe на стадии В и используя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат и триэтиламин на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 526,6; m/z по результатам анализа: 527,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,55 (с, 1H), 8,55-8,21 (м, 2H), 7,57-7,36 (м, 4H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,17-6,71 (м, 3H), 6,49-6,31 (м, 2H), 6,26-6,17 (м, 1H), 5,77-5,65 (м, 1H), 4,80-4,61 (м, 1H), 4,01-3,38 (м, 4H), 2,41-1,94 (м, 2H).

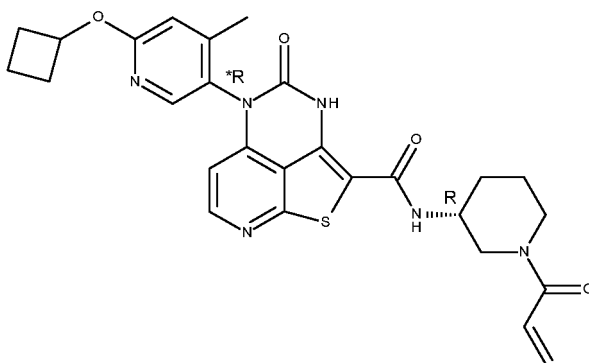
Пример 699. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А, С-G в примере 1, и используя 5-бромпиразин-2-амин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А, и используя 5-феноксипиразин-2-амин вместо 2-метил-4-феноксианилин на стадии С и используя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,53-8,47 (м, 1H), 8,39-8,25 (м, 2H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,34-7,19 (м, 3H), 6,72-6,52 (м, 1H), 6,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,32-6,22 (м, 1H), 5,81-5,69 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,02-3,49 (м, 4H), 2,43-2,01 (м, 2H).

Пример 700. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

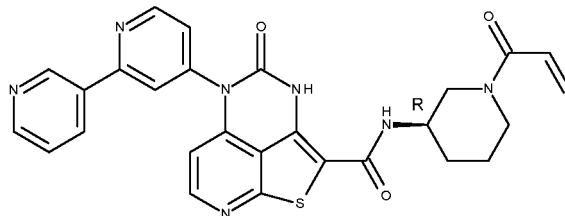


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-G (в том числе Способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*R) в примера 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин, циклобутанола и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и фенола на стадии А и применяя Zn вместо Fe на стадии В и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15), 1-пропанофосфононого ан-

гидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ , 532,6; m/z по результатам анализа: 533,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,87-6,75 (м, 2H), 6,24-6,17 (м, 1H), 6,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,74 (т, J=9,3 Гц, 1H), 5,23-5,15 (м, 1H), 4,54-4,26 (м, 1H), 4,20-3,92 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,53-2,44 (м, 2H), 2,21-2,12 (м, 5H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 1H).

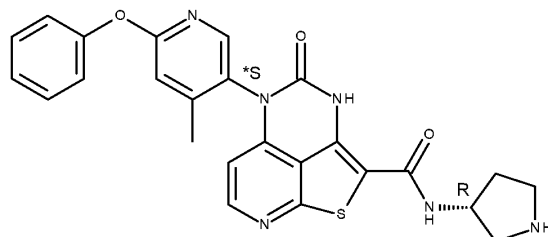
Пример 701. (R)-5-([2,3'-Бипиридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в заголовке соединение получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 677 на стадии А, и используя 2-хлорпиперидин-4-амин и 3-пиридилбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиперидина и циклогексена-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1, стадии С-Г в примере 1 и с применением 2-(3-пиридил) пиперидин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и используя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ , 525,6; m/z по результатам анализа: 526,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  9,27-9,23 (м, 1H), 8,95-8,90 (м, 1H), 8,62-8,57 (м, 1H), 8,53-8,49 (м, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 6,84-6,70 (м, 1H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,21-6,12 (м, 1H), 5,76-5,63 (м, 1H), 4,58-4,25 (м, 1H), 4,22-3,89 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H).

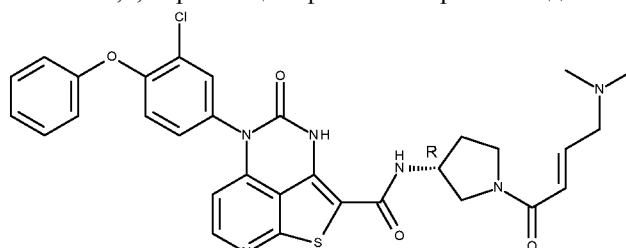
Пример 702. (R)-5-(\*)-(4-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) в примере 1 и с использованием 2-хлор-4-метил-5-нитропиперидина и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии А и используя Pd/C вместо Fe на стадии В и используя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ , 486,6; m/z по результатам анализа: 487,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,60-8,56 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,22-8,18 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,13-7,09 (с, 1H), 6,61-6,56 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 4H).

Пример 703. (R,E)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.

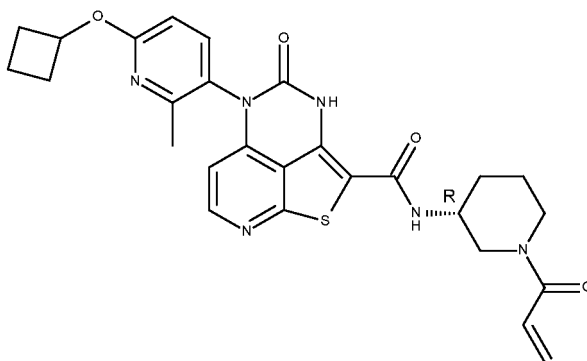


Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1

стадии А-I в примере 1, и применяя 2-хлор-1-фтор-4-нитробензол вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и используя (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновую кислоту и HATU вместо проп-2-еноил хлорида на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$ , 617,1;  $m/z$  по результатам анализа: 617,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,21-8,13 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,86-6,75 (м, 1H), 6,51-6,40 (м, 1H), 6,10-6,04 (м, 1H), 4,67-4,56 (м, 1H), 4,02-3,51 (м, 4H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,28-2,24 (м, 6H), 2,23-2,08 (м, 1H).

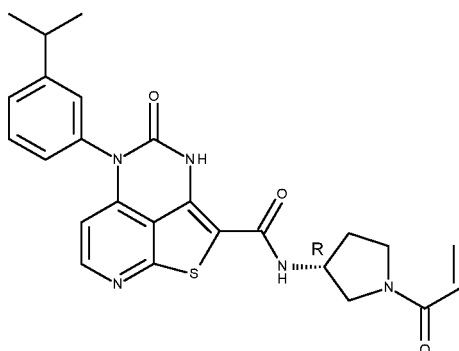
Пример 704. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-G в примере 1, и применяя 2-фтор-5-нитро-6-пиколин и циклобутанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Zn вместо Fe на стадии В и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), 1-пропанфосфоновый ангидрид и диизо-пропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, HATU и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ , 532,6;  $m/z$  по результатам анализа: 533,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=8,6, 1,8$  Гц, 1H), 6,85-6,73 (м, 2H), 6,24-6,16 (м, 1H), 6,09 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,78-5,69 (м, 1H), 5,26-5,16 (м, 1H), 4,58-4,25 (м, 1H), 4,21-3,92 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 1H), 2,55-2,45 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,12 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H).

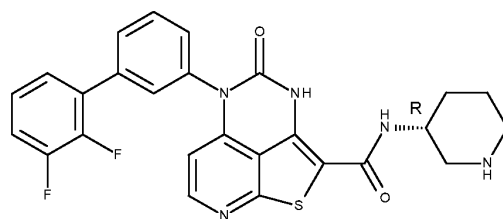
Пример 705. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии С-I в примере 1, и применяя 3-изопропиланилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}N_5O_3S$ , 475,6;  $m/z$  по результатам анализа: 476,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 6,68-6,54 (м, 1H), 6,32-6,23 (м, 1H), 6,09-6,03 (м, 1H), 5,78-5,70 (м, 1H), 4,69-4,55 (м, 1H), 4,02-3,49 (м, 4H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,38-2,01 (м, 2H), 1,29-1,25 (м, 6H).

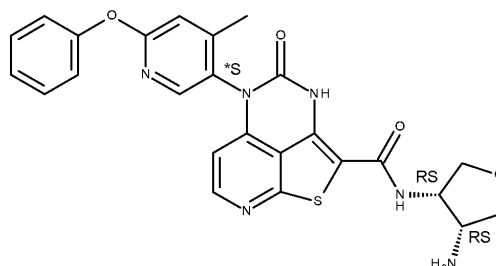
Пример 706. (R)-5-(2',3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение синтезировали как в примере 498 стадии А-D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2S$ , 505,5;  $m/z$  по результатам анализа: 506,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,53 (уш, 1H), 8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,82-7,69 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,41-7,17 (м, 3H), 6,18 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,31-4,16 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,90-1,67 (м, 2H).

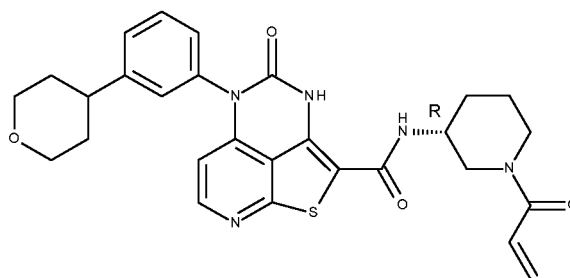
Пример 707. N-((1RS,2RS)-2-Аминоциклопентил)-5-( $^*S$ )-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в способе 1, стадии А-G (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*S$ ) в примере 1 и с применением 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В и применяя цис-диаминотетрагидрофуран, 1-пропанофосфоновый ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат, HATU и триэтиламин на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_4S$ , 502,6;  $m/z$  по результатам анализа: 503,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,27 (м, 1H), 8,09-8,05 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,05-7,02 (с, 1H), 6,11-6,04 (м, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 3H).

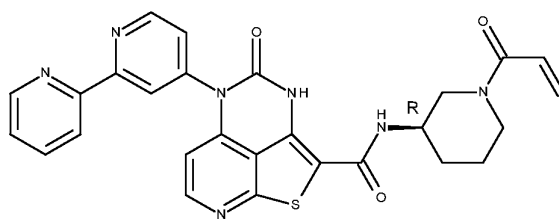
Пример 708. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-С и применяя 3-тетрагидропиран-4-иланилин (промежуточное соединение 47) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_4S$ , 531,6;  $m/z$  по результатам анализа: 532,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,56 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,20 (дд,  $J=16,9, 6,2$  Гц, 1H), 6,08 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,73 (т,  $J=11,8$  Гц, 1H), 4,58-4,27 (м, 1H), 4,22-3,92 (м, 4H), 3,61-3,52 (м, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,91-1,66 (м, 6H), 1,65-1,52 (м, 1H).

Пример 709. (R)-5-([2,2'-Бипиридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



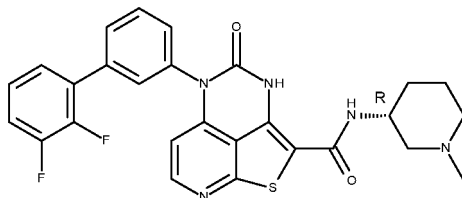
Стадия А. Метил 5-(2-хлорпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Указанное в названии соединение получают, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии С-Е в примере 1, и с применением 2-хлорпиридин-4-ина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С с получением указанного в названии соединения.

Стадия В. Метил 5-([2,2'-бипиридин]-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат. Раствор триметил(2-пиридил)станнана (0,536 г, 2,22 ммоль), Метил-5-(2-хлорпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (0,80 г, 1,1 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,128 г, 0,111 ммоль) в DMF (10 мл) дегазировали под N<sub>2</sub> и перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакцию концентрировали досуха и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (0,50 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. (R)-5-([2,2'-Бипиридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии F-G в примере 1, и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, 525,6; m/z по результатам анализа: 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,94-8,81 (м, 1H), 8,65-8,58 (м, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 8,32-8,23 (м, 1H), 7,98-7,86 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 6,87-6,70 (м, 1H), 6,31-6,23 (м, 1H), 6,23-6,12 (м, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 4,57-4,22 (м, 1H), 4,22-3,89 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,81-1,64 (м, 1H), 1,62-1,51 (м, 1H).

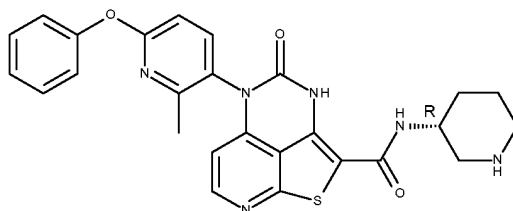
Пример 710. (R)-5-(2',3'-Дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 706, 100 мг, 0,198 ммоль) и формальдегида (0,5 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (176 мг, 0,831 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 519,6; m/z по результатам анализа: 520,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,47 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,38-7,19 (м, 3H), 6,17 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 1H), 2,74-2,60 (м, 5H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 1H).

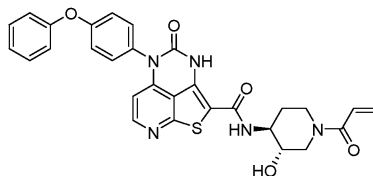
Пример 711. (R)-5-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 534 стадии А-В, и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 500,6; m/z по результатам анализа: 501,0 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,58 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 6,98 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,36-4,26 (м, 1H), 3,54 (дд,  $J=12,1$ , 3,8 Гц, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,01 (т,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,94-1,73 (м, 2H).

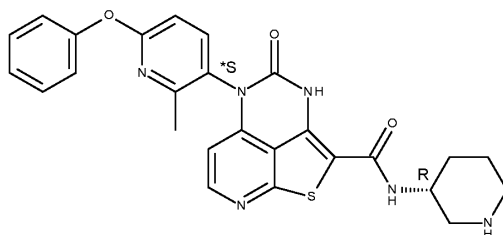
Пример 11. N-(транс-1-Акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 1 стадии I и с применением N-(транс-3-Гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 615) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  8,29 (дк,  $J=5,4$ , 1,7 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 3H), 7,25-7,09 (м, 5H), 6,63 (ддд,  $J=26,2$ , 16,2, 10,9 Гц, 1H), 6,33-6,24 (м, 1H), 6,24-6,12 (м, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,19 (д,  $J=13,4$  Гц, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,50 (с, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,20 (т,  $J=13,0$  Гц, 1H), 3,04 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,77 (т,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,63 (к,  $J=16,6$ , 14,2 Гц, 1H), 2,21 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,09 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H).

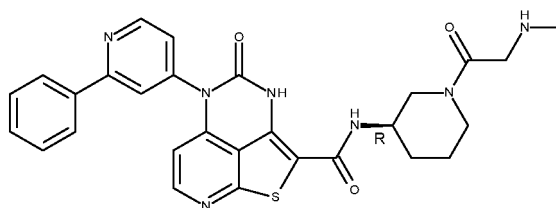
Пример 713. (R)-5-( $^*S$ )-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 662 стадии А-В, и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 4-метил-6-феноксипиридин-3-амин на стадии А с последующей обработкой с помощью способа А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*S$  в примере 1 и с применением метил-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата вместо метил-4-[2-метил-N-(метилкарбамоил)-4-феноксанилино]-3а,4-дигидротieno[2,3- $b$ ]пиридин-2-карбоксилата на стадии F и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 500,6;  $m/z$  по результатам анализа: 501,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,54 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,96 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,47 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,36-4,25 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,92-1,73 (м, 2H).

Пример 714. (R)-N-(1-(Метилглицил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

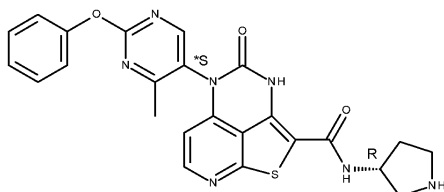


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 662, стадии А-В, и с применением 2-фенилпиридин-4-амин вместо 4-метил-6-феноксипиридин-3-амин на стадии А с последующей обработкой продукта при условиях, аналогичных описанным в способе 1, стадии F-I в примере 1, и применяя метил-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат вместо метил-4-[2-метил-N-(метилкарбамоил)-4-феноксанилино]-3а,4-дигидротieno[2,3- $b$ ]пиридин-2-карбоксилата на стадии F и с применением трет-бутил(3R)-3-

аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (промежуточное соединение 21) и HATU вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I с последующим снятием Вос-защиты с применением насыщенной водной HCl и MeOH с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_7O_3S$ , 541,6; m/z по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,83-8,76 (м, 1H), 8,12-8,05 (м, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 1H), 6,13-5,99 (м, 1H), 4,47-3,79 (м, 4H), 3,73-3,44 (м, 2H), 3,24-3,06 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 3H), 2,06-1,70 (м, 3H), 1,65-1,54 (м, 1H).

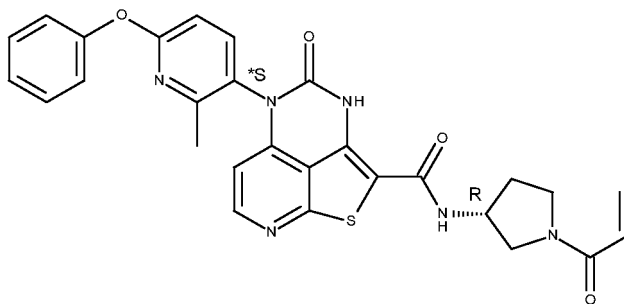
Пример 715. (R)-5-(*S*)-(4-Метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии A, C-H, (включая метод A хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *S*) в примере 1 и с применением 2-хлор-4-метилпиримидин-5-амин, диметилглицин и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии A и без стадии B и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_7O_3S$ , 487,5; m/z по результатам анализа: 488,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,56-8,54 (с, 1H), 8,54-8,51 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,57-6,53 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,36-2,33 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 1H).

Пример 716. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

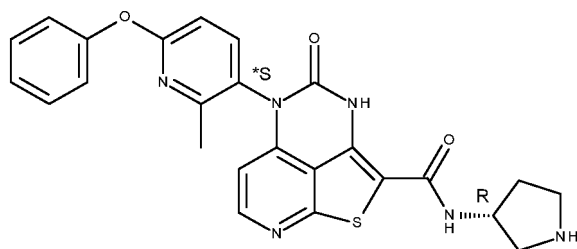


Указанное в названии соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным в способе 1, этапы A-I (включая метод A хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *S*) в примере 1 и с использованием 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии A и используя Pd/C вместо Fe на стадии B, и используя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G и с использованием проп-2-еноилпроп-2-еноата, ацетонитрила и диизопропилэтиламина вместо проп-2-еноилхлорида, DCM и триэтиламина на стадии I с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6; m/z по результатам анализа: 541,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,38-8,35 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 3H), 6,93-6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,67-6,56 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 1H), 6,18-6,13 (м, 1H), 5,78-5,72 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,03-3,49 (м, 4H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,25-2,23 (д, J=1,7 Гц, 3H), 2,19-2,04 (м, 1H).

Пример 717. (R)-5-(*S*)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

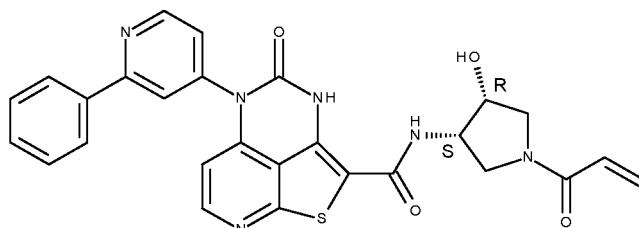




Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н (включая метод А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и используя Pd/C вместо Fe на стадии В, и используя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 486,6; m/z по результатам анализа: 487,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,55-8,49 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,86-7,81 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 3H), 6,99-6,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,47-6,42 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,46-3,34 (м, 2H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 4H).

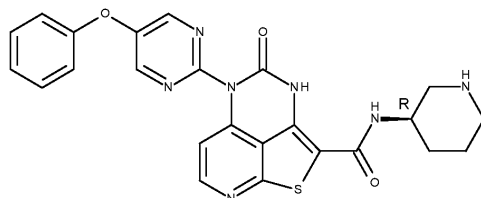
Пример 718. N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677 на стадии А, и использовали 2-хлорпиридин-4-амин и фенилбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А, с применением способа 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутила (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 526,6; m/z по результатам анализа: 527,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,86 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 1H), 8,09-8,00 (м, 3H), 7,53-7,43 (м, 4H), 6,63-6,52 (м, 1H), 6,33-6,23 (м, 2H), 5,78-5,70 (м, 1H), 4,62-4,54 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 4,05-3,52 (м, 4H).

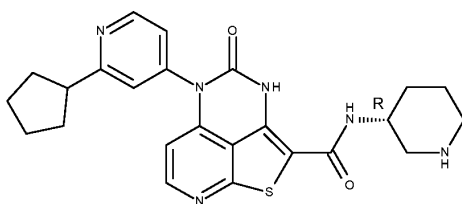
Пример 719. (R)-4-Оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А и С-Н в примере 1, и применяя 5-бромпиридин-2-амин, N,N-диметилглицин и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, без стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, 487,5; m/z по результатам анализа: 488,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71-8,67 (м, 2H), 8,39-8,35 (м, 2H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 3H), 6,35-6,31 (м, 1H), 4,34-4,19 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,88-1,66 (м, 2H).

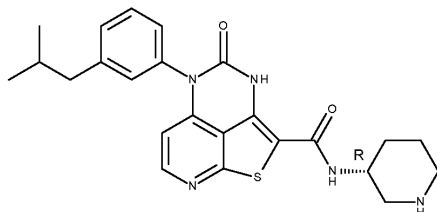
Пример 720. (R)-5-(2-Циклопентилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали применяя условия, аналогичные описанным в способе 677 на стадии А, и применяя циклопентен-1-илбороновую кислоту вместо циклогексен-1-илбороновой кислоты на стадии А, и применяя способ 1, стадии С-Н в примере 1, и применяя 2-циклопентилпиридин-4-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{26}N_6O_2S$ , 462,6; m/z по результатам анализа: 463,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,73-8,66 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 1H), 6,26-6,15 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 2H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 4H), 1,90-1,69 (м, 8H).

Пример 721. (R)-5-(3-Изобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

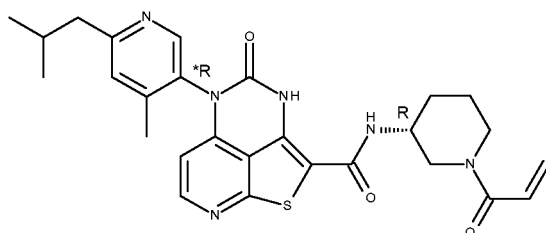


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 677 на стадии А, и применяя на стадии А 1-бром-3-нитробензол и изобутилбороновую кислоту вместо

2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты, получая 3-изобутиланилин. Затем следовал способ 1 стадии С-Н в примере 1 с применением 3-изобутиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил (3R,5R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ , 449,6; m/z по результатам анализа: 450,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 6,12-6,05 (м, 1H), 4,32-4,17 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,96-1,69 (м, 3H), 0,95-0,91 (м, 6H).

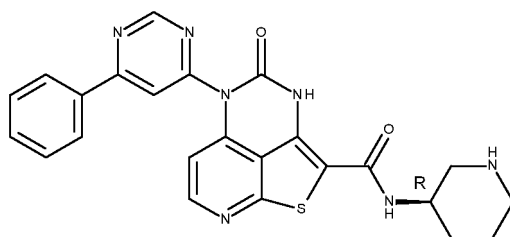
Пример 722. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии G в примере 1, применяя 5-(\*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 83) и 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ , 518,6; m/z по результатам анализа: 519,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,43-8,39 (с, 1H), 8,38-8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,37 (с, 1H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,25-6,15 (д, J=16,5 Гц, 1H), 6,07-6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,60-4,26 (м, 1H), 4,24-3,92 (м, 2H), 3,25-3,11 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,76-2,69 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 1H), 1,05-0,90 (дд, J=6,8, 1,5 Гц, 6H).

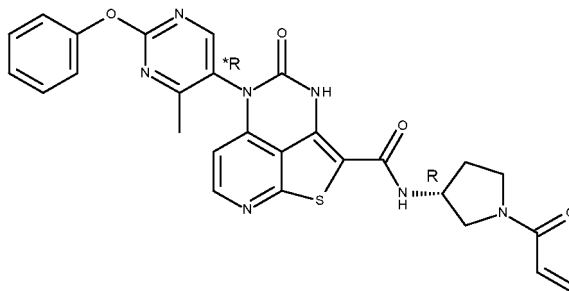
Пример 723. (R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиримидин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677 стадия А, и применяя 6-хлорпиримидин-4-амин и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 6-фенилпиримидин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_7O_2S$ , 471,5;  $m/z$  по результатам анализа: 472,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  9,35-9,28 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,25-8,17 (м, 3H), 7,58-7,50 (м, 3H), 6,61-6,55 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,01-2,89 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H).

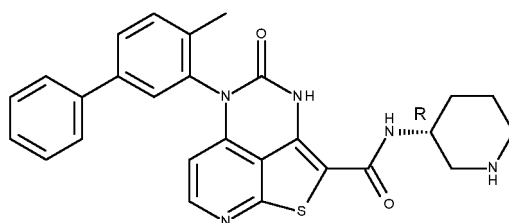
Пример 724. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А, С-G (включая метод хирального разделения А после стадии F с получением атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением 2-хлор-4-метилпиримидин-5-амина, 2-(диметиламино)уксусной кислотой и  $Cs_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии А, и без стадии В, и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5), 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_4S$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,55 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 3H), 6,68-6,55 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 2H), 5,79-5,71 (м, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,05-3,46 (м, 4H), 2,40-2,03 (м, 5H).

Пример 725. (R)-5-(4-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид.

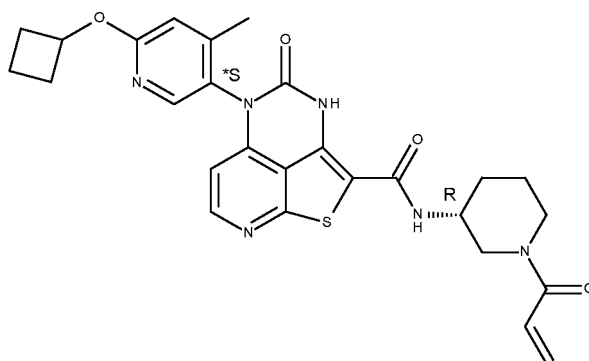


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677, стадия А, и применяя 4-бром-1-метил-2-нитробензол и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты на стадии А и с применением способа 1 стадии С-Н в примере 1, и с применением 2-метил-5-фениланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ , 483,6;  $m/z$  по результатам анализа: 484,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28-8,16 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,58-7,56 (м,

1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 6,01-5,92 (м, 1H), 4,26-4,12 (м, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,96-2,72 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,10-1,88 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 2H).

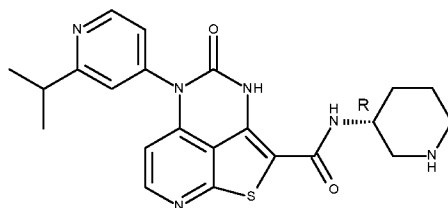
Пример 12. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 672) разрешали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 532,6; m/z по результатам анализа: 533,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,87-6,73 (м, 2H), 6,20 (д, J=16,7 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,79-5,69 (м, 1H), 5,24-5,12 (м, 1H), 4,58-4,26 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,26-3,12 (м, 1H), 3,01-2,84 (м, 1H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 5H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,79-1,67 (м, 2H), 1,66-1,52 (м, 1H).

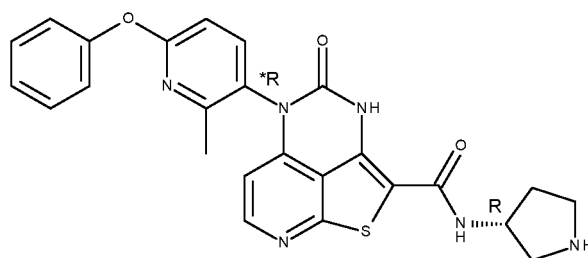
Пример 727. (R)-5-(2-Изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 677 стадия А, и применяя 2-хлор-4-нитропиридин и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты на стадии А, и применяя способ 1, стадии С-Н в примере 1 и применяя 2-изопропилпиридин-4-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 436,5; m/z по результатам анализа: 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,39-3,31 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,14-2,01 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,34 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Пример 728. (R)-5-(<sup>\*</sup>R)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

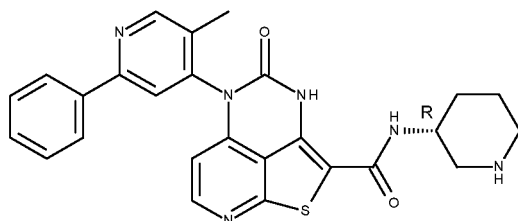


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>R) в примере 1 и с применением 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат и диизопропилэтиламин вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-

карбоксилата и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ , 486,6;  $m/z$  по результатам анализа: 487,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,60-8,56 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,01-6,97 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,58-6,54 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,67-4,60 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,48-3,36 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,32-2,30 (с, 3H), 2,29-2,20 (м, 1H).

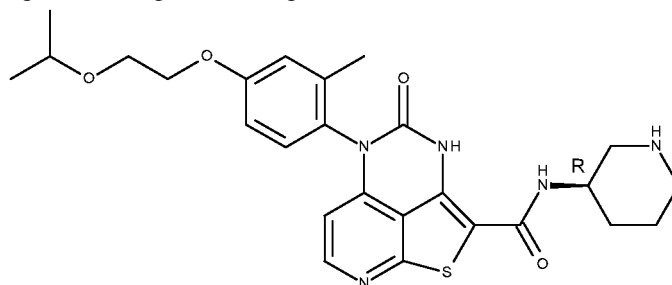
Пример 729. (R)-5-(5-Метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в примере 677 стадия А, и применяя 2-хлор-5-метилпиридин-4-амин, уксусный ангидрид, DMAP и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексена-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А, и с применением способа 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 5-метил-2-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ , 484,6;  $m/z$  по результатам анализа: 485,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,76 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 6,20-6,12 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H).

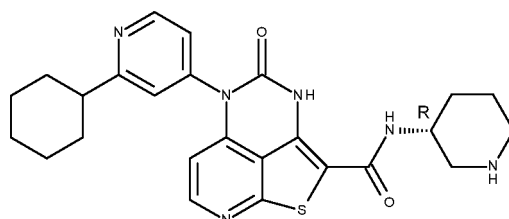
Пример 730. (R)-5-(4-(2-Изопропоксиэтокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и 2-изопропоксиэтанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{31}N_5O_4S$ , 509,6;  $m/z$  по результатам анализа: 510,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,01 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 5,72 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,18-4,11 (м, 2H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,69-1,52 (м, 2H), 1,19 (д,  $J=6,1$ , 6H).

Пример 731. (R)-5-(2-Циклогексипиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.

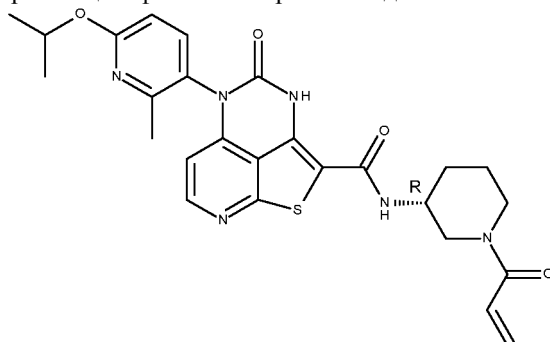


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-циклогексипиридин-4-амина (пример 677, стадия А) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное со-

единение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{28}N_6O_2S$ , 476,6;  $m/z$  по результатам анализа: 477,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,62 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,27-8,24 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,77-2,67 (м, 1H), 1,97-1,63 (м, 9H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,41-1,30 (м, 2H), 1,25-1,16 (м, 1H).

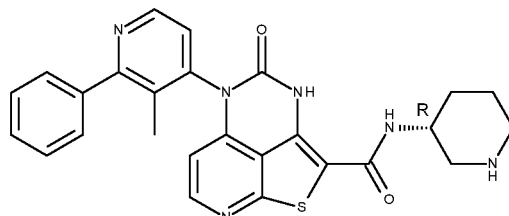
Пример 732. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 6-фтор-2-метил-3-нитропиридин и 2-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Zn вместо Fe на стадии В, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), 1-пропанофосфоновый ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ , 520,6;  $m/z$  по результатам анализа: 521,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,85-6,70 (м, 2H), 6,26-6,17 (м, 1H), 6,11 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,77-5,72 (м, 1H), 5,39-5,29 (м, 1H), 4,58-4,26 (м, 1H), 4,20-3,92 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H), 1,40-1,34 (м, 6H).

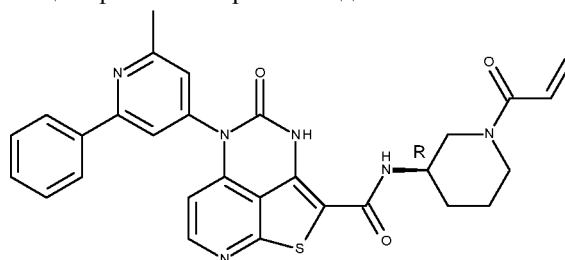
Пример 733. (R)-5-(3-Метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии С-Н в примере 1, и с применением 3-метил-2-фенилпиридин-4-амина (промежуточное соединение 48) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ , 484,6;  $m/z$  по результатам анализа: 485,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,66 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 6H), 6,20 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 2H).

Пример 734. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

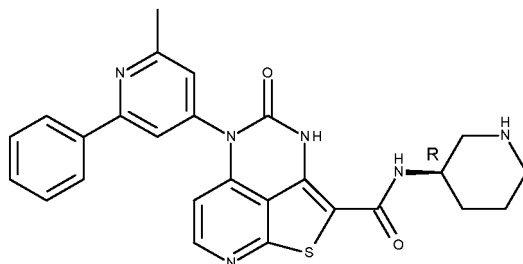


Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в примере 677 стадии А, и применяя 2-хлор-6-метилпиридин-4-амин, уксусный ангидрид и фенилбороновую кислоту.

ту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексена-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А, и с применением способа 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-метил-6-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ , 538,6; m/z по результатам анализа: 539,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 6,83-6,70 (м, 1H), 6,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,22-6,11 (м, 1H), 5,77-5,62 (м, 1H), 4,57-4,26 (м, 1H), 4,22-3,90 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,93-2,79 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,59-1,45 (м, 1H).

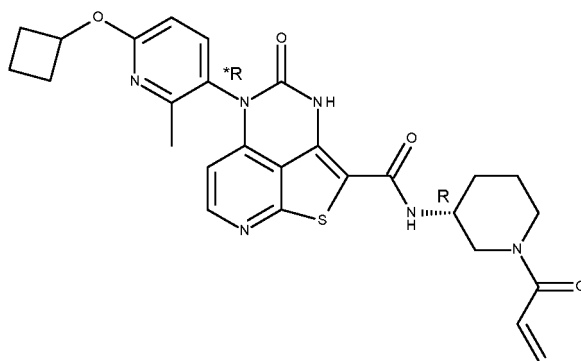
Пример 735. (R)-5-(2-Метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в примере 677 стадии А, и применяя 2-хлор-6-метилпиридин-4-амин, уксусный ангидрид и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексена-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А, и с применением способа 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 2-метил-6-фенилпиридин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ , 484,6; m/z по результатам анализа: 485,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,47-8,42 (м, 1H), 8,40-8,27 (м, 1H), 8,07-7,97 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,53-7,24 (м, 4H), 6,36-6,20 (м, 1H), 4,34-4,19 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 3H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,91-1,66 (м, 2H).

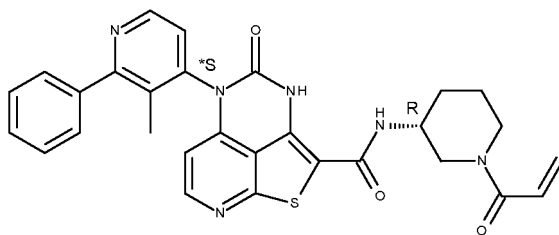
Пример 13. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R)-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 672) разрешали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70%  $CO_2$ , 30% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ , 532,6; m/z по результатам анализа: 533,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,88-6,70 (м, 2H), 6,20 (дд, J=16,7, 4,7 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,73 (т, J=11,3 Гц, 1H), 5,26-5,16 (м, 1H), 4,61-4,25 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,02-2,86 (м, 1H), 2,55-2,44 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 1H).

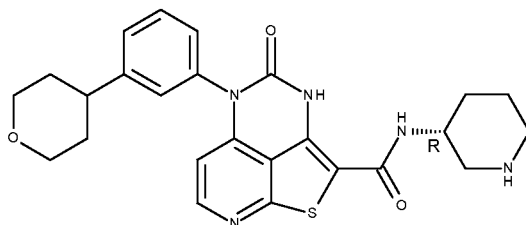
Пример 737. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S)-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя аналогичные условия, описанные в способе 1 стадии С-Г (включая Способ А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 3-метил-2-фенилпиридин-4-амина (промежуточное соединение 48) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ , 538,6; m/z по результатам анализа: 539,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,66 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,57-7,43 (м, 6H), 6,83-6,71 (м, 1H), 6,24-6,12 (м, 2H), 5,78-5,66 (м, 1H), 4,60-4,28 (м, 1H), 4,22-3,88 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H).

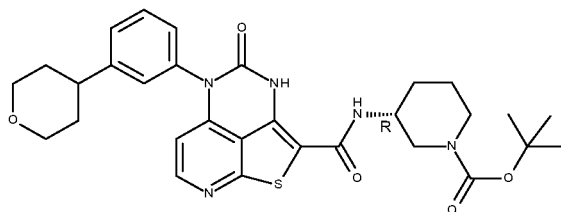
Пример 738. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-В и применяя 3-тетрагидропиран-4-иланилин (промежуточное соединение 47) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ , 477,6; m/z по результатам анализа: 478,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,38 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 4,08-4,00 (м, 2H), 3,61-3,52 (м, 3H), 3,36 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 6H).

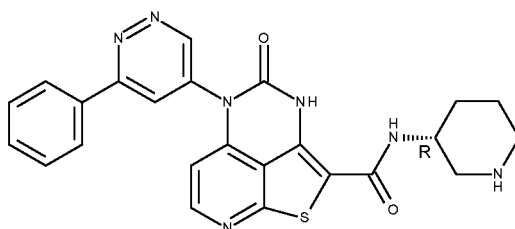
Пример 739. (R)-трет-Бутил (3-(4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадия А, и применяя 3-тетрагидропиран-4-иланилин (промежуточное соединение 47) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{35}N_5O_5S$ , 577,7; m/z по результатам анализа: 578,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,16-4,00 (м, 3H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,01-2,73 (м, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 5H), 1,68-1,50 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Пример 740. (R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

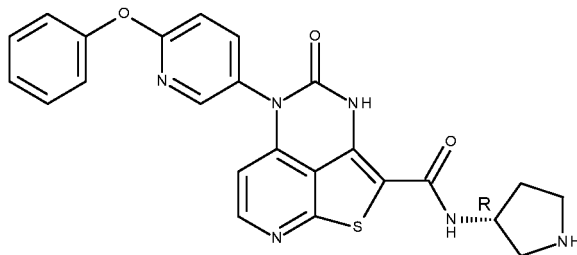




Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 677 стадии А, и применяя 6-хлорпиридазин-4-амин и фенолбороновую кислоту вместо 2-хлор-4-нитропиридина и циклогексен-1-илбороновой кислоты и восстановление без Pd/C на стадии А и с применением способа 1 стадии С-І в примере 1 и с применением 6-фенилпиридазин-4-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, 471,5; m/z по результатам анализа: 472,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,38-9,26 (м, 1H), 8,50-8,39 (м, 2H), 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19-8,10 (м, 2H), 7,62-7,51 (м, 3H), 6,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,89-1,69 (м, 2H).

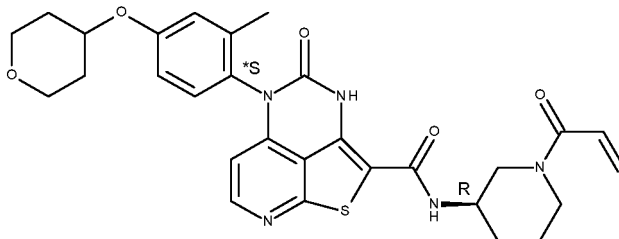
Пример 741. (R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 2-хлор-5-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 472,5; m/z по результатам анализа: 473,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,76 (с, 2H), 7,26 (с, 6H), 5,98 (с, 1H), 4,74 (д, J=71,0 Гц, 1H), 3,49 (с, 5H), 2,18 (т, J=61,7 Гц, 2H).

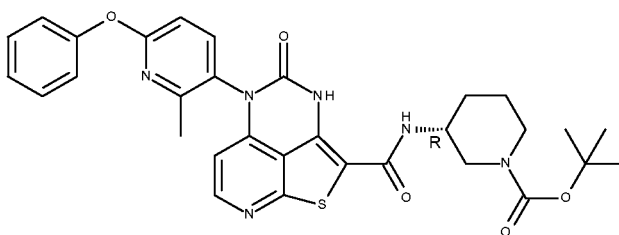
Пример 742. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии D-I в примере 1 и с применением 2-хлор-4-(2-метил-4-тетрагидропиран-4-илоксианилино)пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 31) вместо 2-хлор-4-(2-метил-4-феноксанилино) пиридин-3-карбонитрила на стадии В и с применением способа А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера <sup>\*</sup>S, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 561,7; m/z по результатам анализа: 562,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31-8,27 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,81-6,77 (м, 1H), 6,22-6,17 (м, 1H), 6,04-6,00 (м, 1H), 5,74-5,69 (м, 1H), 4,68-4,58 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 1H), 4,07-3,85 (м, 4H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,02 (м, 3H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,55-1,50 (м, 1H)

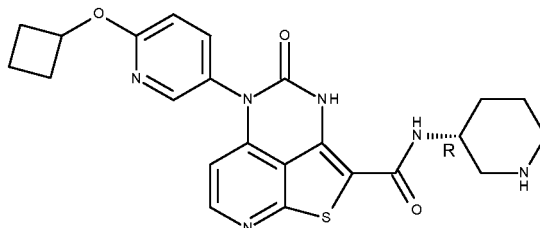
Пример 743. (R)-трет-Бутил 3-(5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А, и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_5S$ , 600,7;  $m/z$  по результатам анализа: 601,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,91 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,15 (дд,  $J=5,5, 1,7$  Гц, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,07-2,76 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

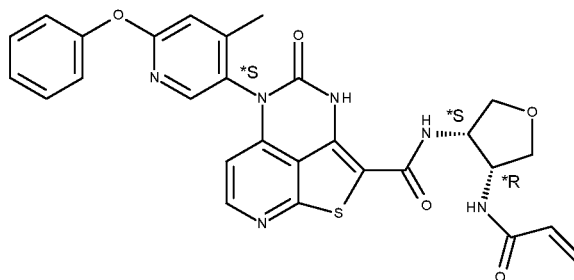
Пример 744. (R)-5-(6-Циклобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя процедуры, описанные в примере 534 стадии А-В, и применяя 6-(циклобутокси)пиридин-3-амин вместо 3-циклобутиланилина на стадии А с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{24}N_6O_3S$ , 464,5;  $m/z$  по результатам анализа: 465,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,57 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=8,9, 2,7$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,63 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,54 (дд,  $J=12,3, 4,1$  Гц, 1H), 3,36 (д,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,01 (т,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,60-2,48 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,95-1,70 (м, 4H).

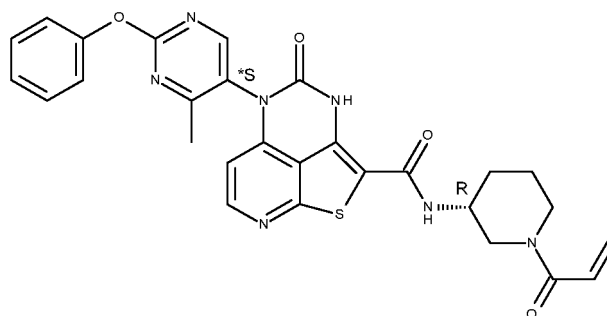
Пример 14. N-((3\*S,4\*R)-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-(\*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Очистку осуществляли в примере 668 с применением хиральной СФХ (неподвижная фаза: СН- $RALPAK$  IC 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 45%  $CO_2$ , 55% EtOH) с получением указанного в названии соединения в виде отдельного энантиомера. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,40-8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,13-8,02 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,30-7,15 (м, 3H), 7,10-7,01 (с, 1H), 6,35-6,13 (м, 3H), 5,70-5,59 (дд,  $J=9,7, 2,3$  Гц, 1H), 4,81-4,67 (м, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,88-3,75 (м, 2H), 2,24-2,14 (с, 3H).

Пример 746. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(4-метил-2-феноксипиридин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

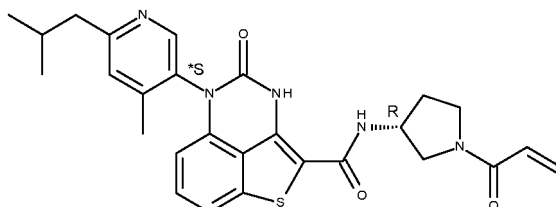


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А, С-І (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропизомера \*S) в примере 1 и с применением 2-хлор-4-метилпиридин-5-амин, 2-(диметиламино)уксусной кислоты и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола и  $K_2CO_3$  на стадии А, и без стадии В, и с применением трет-

бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G, и применяя проп-2-еноилпроп-2-еноат и диизопропилэтиламин вместо проп-2-еноилхлорида и триэтиламина на стадии I с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}N_7O_4S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,38 (д,  $J=6,2$  Гц, 2H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 3H), 6,69-6,53 (м, 1H), 6,33 (дд,  $J=32,8, 16,8$  Гц, 1H), 6,08-6,02 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,56 (с, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,38 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,26 (т,  $J=7,1$  Гц, 1H).

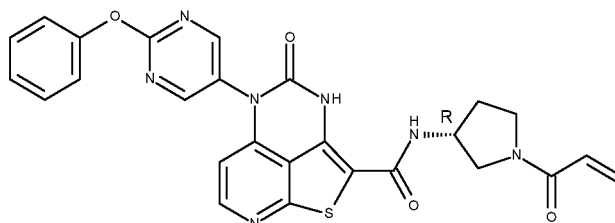
Пример 747. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу примера 1, способ 1, стадии G-I с применением 5-(\*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 82) и трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_3S$ , 504,6;  $m/z$  по результатам анализа: 505,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,74 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,50-6,32 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,70 (ддт,  $J=19,1, 9,9, 1,7$  Гц, 1H), 4,70 (дк,  $J=17,5, 5,6$  Гц, 1H), 3,86-3,58 (м, 4H), 3,12 (к,  $J=7,4$  Гц, 1H), 2,71 (д,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,94-1,37 (м, 3H), 0,99 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

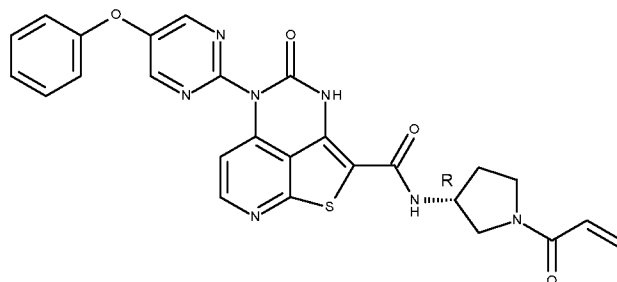
Пример 748. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в способе 1 стадии A-G в примере 1, и с применением 2-хлор-5-нитропиримидина вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии A и Pd/C вместо Fe на стадии B, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,36 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,50-8,32 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 3H), 6,68-6,50 (м, 1H), 6,45-6,36 (м, 1H), 6,19-6,06 (м, 1H), 5,72-5,61 (м, 1H), 4,58-4,38 (м, 1H), 3,92-3,37 (м, 4H), 2,27-1,84 (м, 2H).

Пример 749. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

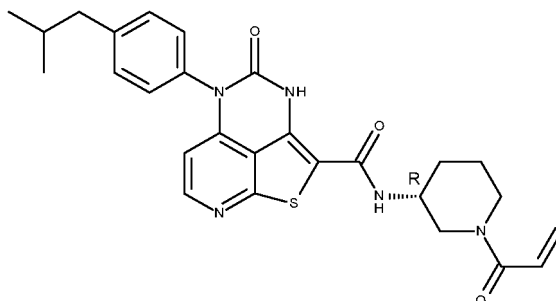


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии A, C-G, в примере 1 и применяя 5-бромпиримидин-2-амин, N,N-диметоксиглицин, CuI, диоксан и  $Cs_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола,  $K_2CO_3$  и DMF на стадии A, и не подвергая B, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил

(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ , 527,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,68 (с, 2H), 8,32-8,24 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,36-7,21 (м, 3H), 6,68-6,52 (м, 1H), 6,31-6,21 (м, 2H), 5,78-5,68 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,02-3,52 (м, 4H), 2,40-2,00 (м, 2H).

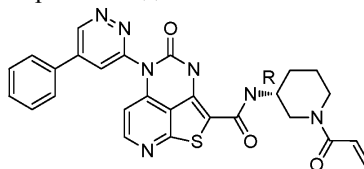
Пример 750. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Указанное в названии соединение получали с применением аналогичных условий, описанных в примере 677 стадия А, и с применением изобутилбороновой кислоты и 1-бром-4-нитробензола вместо циклогексен-1-илбороновой кислоты и 2-хлор-4-нитропиперидина на стадии А, и применяя способ 1 стадии С-Г в примере 1 и применяя 4-изобутиланилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ , 503,6;  $m/z$  по результатам анализа: 504,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,38-8,28 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 6,85-6,71 (м, 1H), 6,24-6,12 (м, 2H), 5,77-5,66 (м, 1H), 4,61-3,89 (м, 3H), 3,24-3,09 (м, 1H), 2,98-2,80 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H), 0,98-0,92 (м, 6H)

Пример 751. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид.



Стадия А. 3-хлор-5-фенилпиридазин. Раствор 3,5-дихлорпиридазина (2,00 г, 13,4 ммоль), фенилбороновой кислоты (1,64 г, 13,4 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (301 мг, 1,34 ммоль), 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (1,91 г, 33,6 ммоль), KF (1,95 г, 33,6 ммоль), диоксана (50 мл) и воды (12 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 15 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакцию разбавляли EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (1,53 г, выход 59,8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7ClN_2$ , 190,63;  $m/z$  по результатам анализа: 191,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В. трет-Бутил (5-фенилпиридазин-3-ил)карбамат.

Раствор 3-хлор-5-фенилпиридазина (1,53 г, 8,03 ммоль), трет-бутил-карбамата (1,88 г, 16,1 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,592 г, 0,803 ммоль), Xphos (0,928 г, 1,61 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (6,538 г, 20,06 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 ч. Реакцию разбавляли EtOAc и фильтровали. Остаток разделяли между EtOAc и водой, органический слой собирали и промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (0,96 мг, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{17}N_3O_2$ , 271,31;  $m/z$  по результатам анализа: 272,0  $[M+H]^+$ .

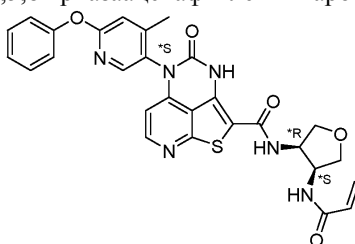
Стадия С. 5-фенилпиридазин-3-амин. Раствор трет-бутил(5-фенилпиридазин-3-ил)карбамата 0,96 г, 3,5 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, получая указанное в названии соединения (0,52 г, выход 86%) в виде светло-желтой жидкости. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_9N_3$ , 171,20;  $m/z$  по результатам анализа: 172,1  $[M+H]^+$ .

Стадия D. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаимид. Указанное в названии соединение получали, применяя

условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии С-Г в примере 1, и применяя 5-фенилпиридазин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ , 525,6; m/z по результатам анализа: 526,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,75-9,70 (м, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 8,29-8,24 (м, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 3H), 6,78-6,68 (м, 1H), 6,33-6,28 (м, 1H), 6,15-6,06 (м, 1H), 5,68-5,61 (м, 1H), 4,52-4,15 (м, 1H), 4,12-3,89 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,12-2,96 (м, 1H), 2,85-2,64 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,53-1,35 (м, 1H).

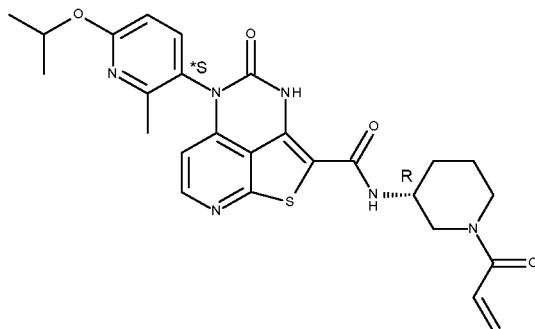
Пример 15. N-((\*3R,\*4S)-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид



Очистку осуществляли в примере 668 с применением хиральной СФХ (неподвижная фаза: СНI-RALPAK IC 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% EtOH) с получением указанного в названии соединения в виде отдельного энантиомера. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ , 556,6; m/z по результатам анализа: 557,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40-8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14-8,06 (с, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 3H), 7,09-7,01 (с, 1H), 6,34-6,12 (м, 3H), 5,70-5,60 (дд, J=9,5, 2,3 Гц, 1H), 4,82-4,67 (м, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 3,88-3,75 (м, 2H), 2,24-2,16 (с, 3H).

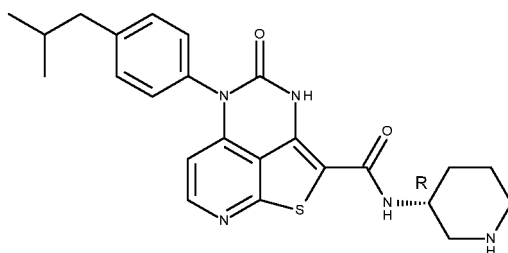
Пример 753. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Г (включая стобоб А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 6-фтор-2-метил-3-нитропиридина, 2-пропанола, ацетонитрила и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, ДМФА и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А и применяя Zn вместо Fe на стадии В, и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15), 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ , 520,6; m/z по результатам анализа: 521,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,84-6,75 (м, 1H), 6,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,20 (д, J=17,0 Гц, 1H), 6,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,78-5,71 (м, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 0,5H), 4,24 (дд, J=63,6, 12,6 Гц, 1H), 4,05-3,91 (м, 1,5H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,07 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,37 (дд, J=6,1, 2,8 Гц, 6H).

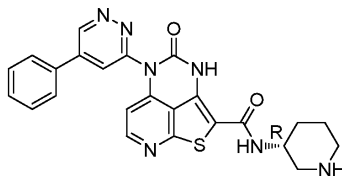
Пример 754. (R)-5-(4-Изобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в примере 677, и применяя изобутилборновую кислоту и 1-бром-4-нитробензол вместо циклогексен-1-илбороновой кислоты и 2-хлор-4-нитропиридин и с применением способа 1, стадии СН в примере 1, применяя 4-изобутиланилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ , 449,6;  $m/z$  по результатам анализа: 450,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 6,13-6,05 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 6H).

Пример 755. (R)-4-Оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. трет-Бутил(5-фенилпиридазин-3-ил)карбамат. Смесь 3-хлор-5-фенилпиридазина (1,53 г, 8,03 ммоль), трет-бутилкарбамата (1,88 г, 16,05 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,59 г, 0,80 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (0,93 г, 1,6 ммоль) и карбоната цезия (6,54 г, 20 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли  $EtOAc$  и фильтровали. Остаток разделяли между  $EtOAc$  и водой. Органический слой промывали водой и раствором соли, затем высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ISCO (пентан/ $EtOAc$ ), получая чистый продукт (0,96 г, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия В. трет-Бутил (2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)(5-фенилпиридазин-3-ил)карбамат. Раствор трет-бутил (5-фенилпиридазин-3-ил)карбамата (0,96 г, 3,5 ммоль), 2-хлор-4-иодпиридин-3-карбонитрила (1,216 г, 4,600 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (79 мг, 0,35 ммоль), DPEphos (381 мг, 0,708 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (2,30 г, 7,08 ммоль) в диоксане (20 мл) в колбе перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере  $N_2$ . Реакцию концентрировали досуха и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (1,02 г, выход 70,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$ , 407,85;  $m/z$  по результатам анализа, 352,2 (минус t-бутил группа)  $[M+H]^+$ .

Стадия С. Метил 3-амино-4-((трет-бутоксикарбонил)(5-фенилпиридазин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. Раствор трет-бутил(2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)(5-фенилпиридазин-3-ил)карбамата (1,02 г, 2,50 ммоль), метил-2-меркаптоацетата (0,398 г, 3,75 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (1,219 г, 3,715 ммоль) в диоксане (20 мл) в колбе перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $SiO_2$ ) с получением указанного в названии соединения (1,05 г, выход 87,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$ , 477,54;  $m/z$  по результатам анализа: 478,3  $[M+H]^+$ .

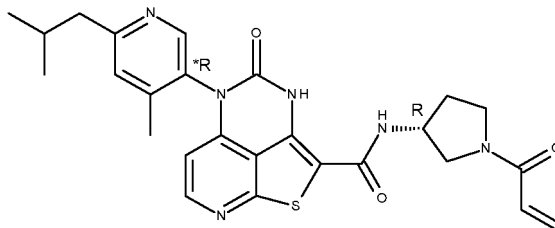
Стадия D. Метил 3-амино-4-((5-фенилпиридазин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. Раствор метил 3-амино-4-((трет-бутоксикарбонил)(5-фенилпиридазин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (1,05 г, 2,20 ммоль) в TFA (4 мл) и DCM (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (0,79 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}N_5O_2S$ , 377,42;  $m/z$  по результатам анализа: 378,3  $[M+H]^+$ .

Стадия D. (R)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии Е-Н в примере 1, и применяя метил-3-амино-4-((5-фенилпиридазин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат вместо метил-3-амино-4-(2-метил-4-феноксанилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата на стадии Е и с применением трет-бутил(3R)-3-

аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_7O_2S$ , 471,5;  $m/z$  по результатам анализа: 472,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,74-9,70 (м, 1H), 8,87-8,80 (м, 1H), 8,18-8,12 (м, 3H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,61-7,52 (м, 3H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 4,00-3,40 (уш, 1H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 2H), 1,72-1,54 (м, 2H).

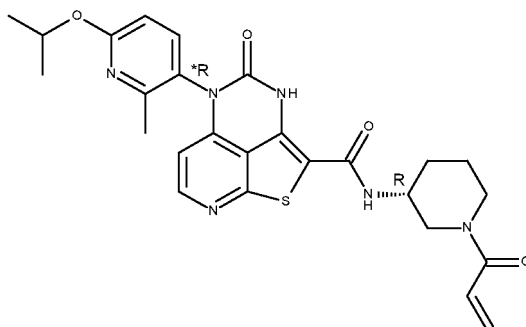
Пример 756. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии G-I в примере 1, и применяя 5-( $^*R$ )-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 83) и трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_3S$ , 504,6;  $m/z$  по результатам анализа: 505,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,44 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,33 (дд,  $J=5,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,68-6,54 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 6,03 (дд,  $J=5,5, 1,7$  Гц, 1H), 5,79-5,71 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,01 (дд,  $J=10,8, 6,8$  Гц, 0,5H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 0,5H), 2,73 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,19-2,05 (м, 2H), 0,99 (дд,  $J=6,6, 1,7$  Гц, 6H).

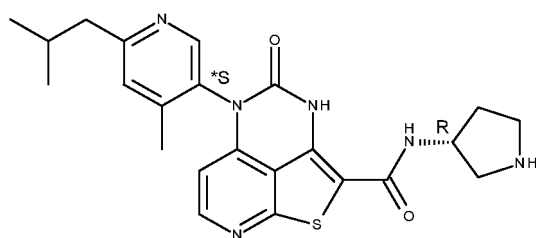
Пример 757. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-G (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ) в примере 1 и с применением 6-фтор-2-метил-3-нитропиридина, 2-пропанола, ацетонитрила и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и  $K_2CO_3$  на стадии А, и применяя Zn вместо Fe на стадии В, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил] проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15), 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ , 520,6;  $m/z$  по результатам анализа: 521,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,74 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,24-6,17 (м, 1H), 6,10 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,74 (т,  $J=9,9$  Гц, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,59-4,49 (м, 0,5H), 4,24 (дд,  $J=61,0, 13,1$  Гц, 1H), 4,04-3,93 (м, 1,5H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,37 (дд,  $J=6,1, 2,9$  Гц, 6H).

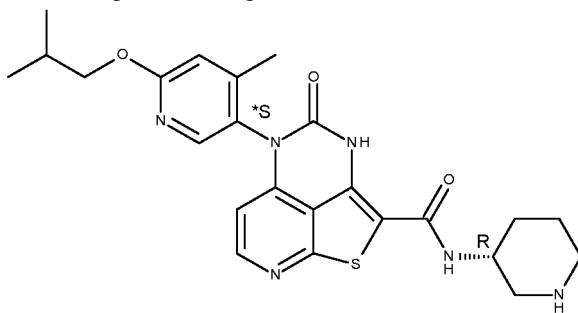
Пример 758. (R)-5-( $^*S$ )-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А, С-Н, (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 6-бром-4-метилпиридин-3-амина, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (ii) дихлорид дихлорметан, THF и бром(изобутил)цинка вместо 5-фтор-2-нитротолуола, DMF, фенола и  $K_2CO_3$  на стадии А, и без стадии В, и применяя трет-бутил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{26}N_6O_2S$ , 450,6; m/z по результатам анализа: 451,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,73-8,10 (м, 1H), 7,83 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=36,1 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 3,69-3,50 (м, 1H), 3,10-2,70 (м, 6H), 2,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,94-1,69 (м, 3H), 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H).

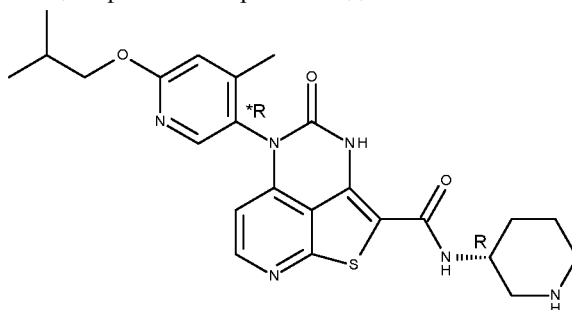
Пример 759. (R)-5-(\*)S-(6-Изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н (в том числе Способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, 2-метил-1-пропанол, ацетонитрила и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и  $K_2CO_3$  на стадии А, и с применением Pd/C вместо Fe на стадии В, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, 1-пропанодифосфонического ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, HATU и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{28}N_6O_3S$ , 480,6; m/z по результатам анализа: 481,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,36-8,26 (м, 1H), 8,04 (д, J=17,0 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,19 (дд, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 3,05-2,80 (м, 3H), 2,20-2,03 (м, 4H), 1,93-1,73 (м, 2H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,03 (дд, J=6,8, 1,2 Гц, 6H).

Пример 760. (R)-5-(\*)R-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



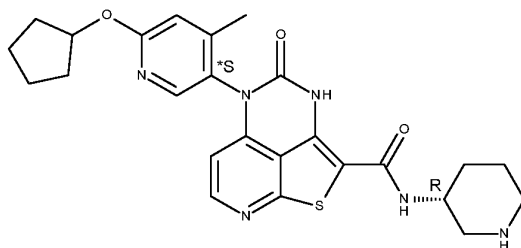
Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н (в том числе Способ А хирального разрешения после стадии F для получения атропоизомера \*R) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, 2-метил-1-пропанола, ацетонитрила и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и  $K_2CO_3$  на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, 1-пропанодифосфонический ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, HATU и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для



$C_{24}H_{28}N_6O_3S$ , 480,6;  $m/z$  по результатам анализа: 481,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,81-6,75 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,19 (дд,  $J=12,2, 3,5$  Гц, 1H), 3,07 (дд,  $J=11,7, 3,0$  Гц, 1H), 2,89-2,76 (м, 3H), 2,17-2,05 (м, 3H), 1,77 (дтд,  $J=27,2, 9,1, 8,3, 3,8$  Гц, 2H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,03 (дд,  $J=6,7, 1,4$  Гц, 6H).

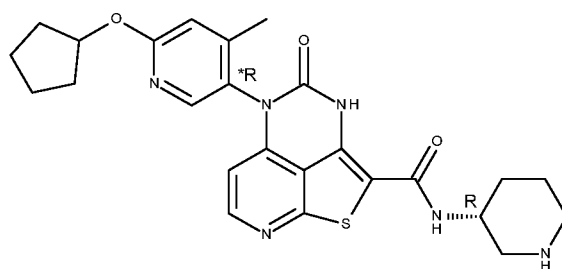
Пример 761. (R)-5-(*\*S*)-(6-Циклопентилокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*S*) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, циклопентанол и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола и  $K_2CO_3$  на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{28}N_6O_3S$ , 492,6;  $m/z$  по результатам анализа: 493,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,36 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,42 (тт,  $J=6,2, 2,9$  Гц, 1H), 4,13 (ддк,  $J=9,3, 6,1, 3,1$  Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,08 (дд,  $J=11,7, 3,1$  Гц, 1H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,13 (д,  $J=0,8$  Гц, 3H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,92-1,53 (м, 10H).

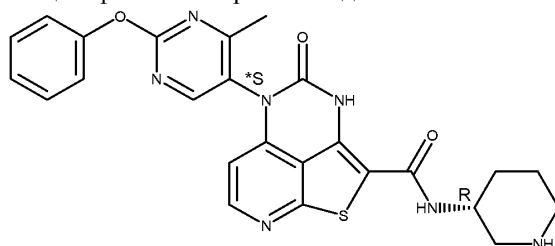
Пример 762. (R)-5-(*\*R*)-(6-Циклопентилокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера *\*R*) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, циклопентанола и  $CS_2CO_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола и  $K_2CO_3$  на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{28}N_6O_3S$ , 492,6;  $m/z$  по результатам анализа: 493,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,47-6,42 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,42 (тт,  $J=6,3, 2,7$  Гц, 1H), 4,43 (с, 4H), 4,13 (тр,  $J=6,4, 3,1$  Гц, 1H), 3,08 (дд,  $J=11,7, 3,2$  Гц, 1H), 2,90-2,77 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,98 (кдд,  $J=9,1, 7,3, 6,0, 3,7$  Гц, 2H), 1,90-1,70 (м, 7H), 1,69-1,51 (м, 3H).

Пример 763. (R)-5-(*\*S*)-(4-Метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

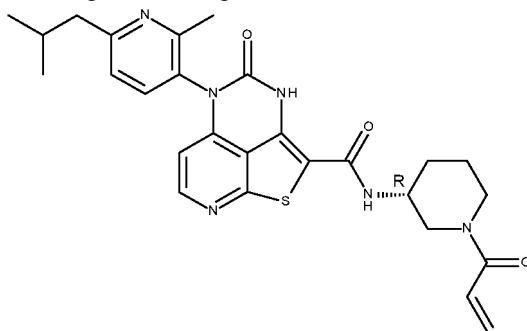


Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе

1 стадии А, С-Н, (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 2-хлор-4-метилпиримидин-5-амин, CuI, N,N-диметилглицин и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, DMF и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А и без применения стадии В, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, 501,6; m/z по результатам анализа: 502,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороворм-d): δ 8,43-8,32 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,43 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,63 (с, 5H), 3,11 (дд, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J=21,8, 11,7, 5,3 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,80 (ддт, J=17,5, 14,0, 5,8 Гц, 3H).

Пример 764. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изобутил-2-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

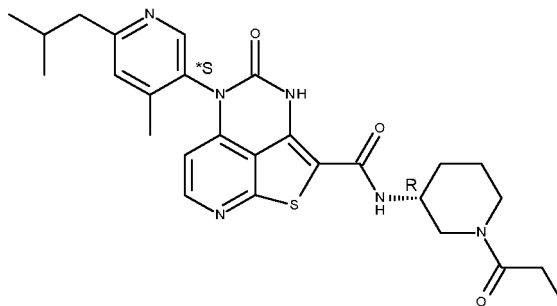


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадиях А, С-Н, в примере 1 и с применением 6-бром-2-метилпиримидин-3-амин, комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорметана дихлорметана, THF и бром(изобутил)цинка вместо 5-фтор-2-нитротолуола, DMF, фенола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и без стадии В, и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15), PУOXIM и

Диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 518,6; m/z по результатам анализа: 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,20 (д, J=16,5 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 5,79-5,68 (м, 1H), 4,43 (дд, J=92,3, 12,9 Гц, 1H), 4,22-3,91 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,90 (q, J=11,7 Гц, 1H), 2,73 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,18-2,03 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H), 0,99 (дд, J=6,6, 1,9 Гц, 6H).

Пример 765. (R)-5-(\*S)-6-Изобутил-4-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



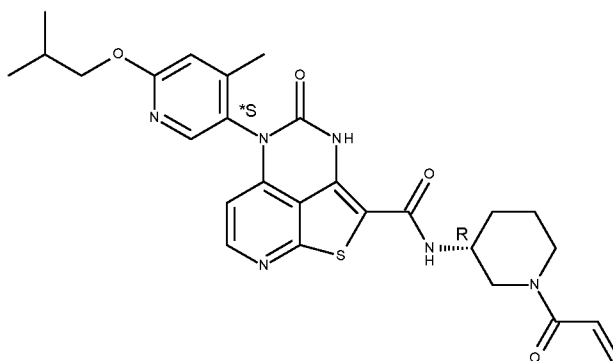
Стадия А. (R)-5-(6-изобутил-4-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 6-бром-4-метилпиримидин-3-амин, комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорметана дихлорметана, THF и бром(изобутил)цинка вместо 5-фтор-2-нитротолуола, DMF, фенола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и без стадии В, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(\*S)-6-Изобутил-4-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изобутил-4-метилпиримидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, пропаноилпропаноата и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 520,7; m/z по результатам анализа: 521,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,55 (с, 1H), 8,44-8,31 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 5,96 (дд, J=11,0, 5,6 Гц, 1H),

3,69-3,32 (м, 5H), 2,98 (т, J=11,0 Гц, 2H), 2,25-2,12 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,32-1,14 (м, 8H), 0,99 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 766. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

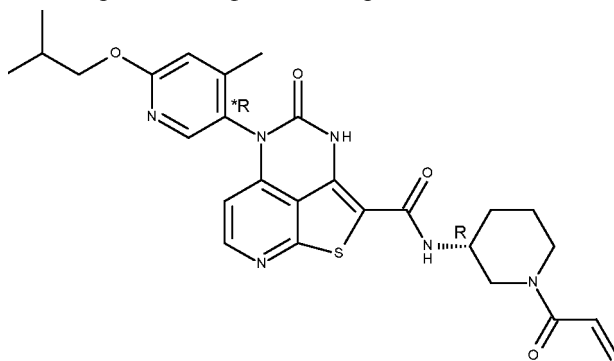


Стадия А. (R)-5-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, 2-метил-1-пропанола, ацетонитрила и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил проп-2-еноата и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 534,6; m/z по результатам анализа: 535,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,58 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,70-6,58 (м, 2H), 6,32 (дд, J=35,3, 16,8 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,78-5,67 (м, 1H), 4,09 (тдд, J=17,6, 11,5, 5,2 Гц, 5H), 2,69 (с, 1H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,03 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 767. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



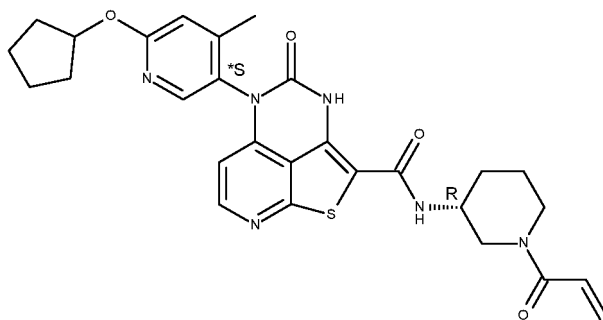
Стадия А. (R)-5-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом 1, стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F с получением атропоизомера <sup>\*</sup>R) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, 2-метил-1-пропанол, ацетонитрил и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанофосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил проп-2-еноата и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 534,6; m/z по результатам анализа: 535,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,49 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,64 (д, J=14,1 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,18-4,01 (м, 4H), 3,56 (с, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,18-1,96 (м,

7H), 1,79 (с, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,03 (дд, J=6,7, 1,2 Гц, 6H).

Пример 768. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-циклопентокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

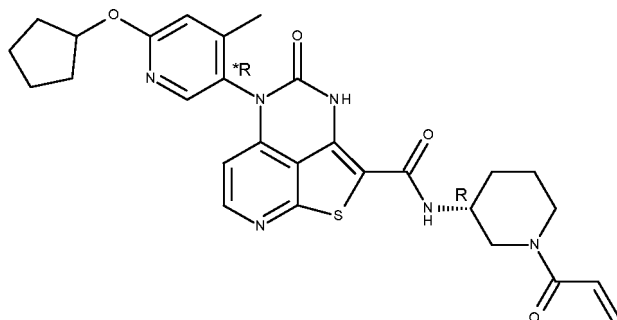


Стадия А. (R)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>S) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, циклопентанола и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и с применением Pd/C вместо Fe на стадии В, и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанфосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил проп-2-еноата и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 546,7; m/z по результатам анализа: 547,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,64 (т, J=13,8 Гц, 1H), 6,39 (д, J=16,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=16,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,41 (тт, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,56 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,16-1,91 (м, 5H), 1,82 (дтт, J=15,5, 9,0, 6,3 Гц, 5H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H).

Пример 769. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(6-циклопентокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

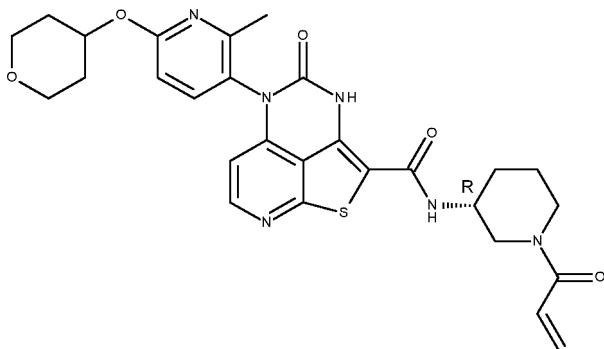


Стадия А. (R)-5-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-Н (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера <sup>\*</sup>R) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина, циклопентанол и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, 1-пропанфосфоновый ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>R)-(6-циклопентокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил проп-2-еноата и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 546,7; m/z по результатам анализа: 547,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03-7,29 (м, 2H), 6,68 (д, J=33,7 Гц, 2H), 6,39-6,05 (д, J=5,7 Гц, 3H), 5,74 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,52-5,19 (м, 1H), 4,40-3,95 (м, 3H), 3,48-3,26 (м, 2H), 2,16-1,91 (м, 5H), 1,82 (дтт, J=15,5, 9,0, 6,3 Гц, 5H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H).

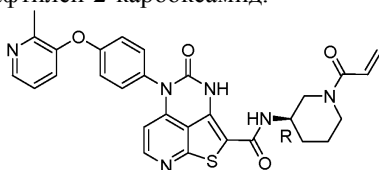
Пример 770. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 2-фтор-5-нитро-6-пиколина, тетрагидро-4-пиранола, ацетонитрила и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  вместо 5-фтор-2-нитротолуола, фенола, DMF и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe на стадии В, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15), PYOXIM и диизопропилэтиламина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, NATU и триэтиламина на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ , 562,6; m/z по результатам анализа: 563,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,86-6,72 (м, 2H), 6,20 (д, J=16,9 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,82-5,70 (м, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 4,59-4,27 (м, 1H), 4,22-3,94 (м, 4H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,01-2,84 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 3H), 1,92-1,70 (м, 4H), 1,65-1,52 (м, 1H).

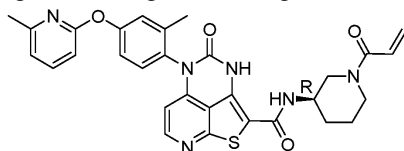
Пример 771. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((2-метилпиперидин-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фторнитробензол и 2-метилпиперидин-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  на стадии В, и применяя 4-((2-метилпиперидин-3-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 554,6; m/z по результатам анализа: 555,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35-8,23 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 2H), 5,79-5,67 (м, 1H), 4,56-4,27 (м, 1H), 4,20-3,90 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,97-2,79 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

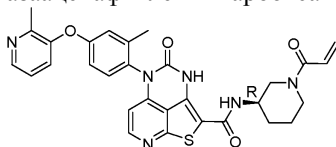
Пример 772. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиперидин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии АГ в примере 1, и применяя 4-амино-3-метилфенол и 2-фтор-6-метилпиперидин вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя 2-метил-4-((6-метилпиперидин-2-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 568,6; m/z по результатам анализа: 569,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,71 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 7,05-6,98 (м, 1H), 6,88-6,71 (м, 2H), 6,23-6,06 (м, 2H), 5,76-5,63 (м, 1H), 4,59-4,28 (м, 1H), 4,25-3,86 (м, 2H), 3,21-3,05 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,77-1,48 (м, 2H).

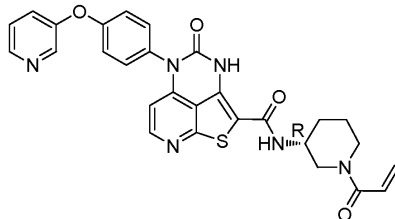
Пример 773. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((2-метилпиперидин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и 2-метилпиперидин-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-4-((2-метилпиперидин-3-ил)окси)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 568,6; m/z по результатам анализа: 569,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35-8,30 (м, 1H), 8,29-8,22 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,10-7,03 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,86-6,72 (м, 1H), 6,24-6,14 (м, 1H), 6,12-6,04 (м, 1H), 5,78-5,68 (м, 1H), 4,57-4,25 (м, 1H), 4,20-3,90 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 3,02-2,80 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,64-1,51 (м, 1H).

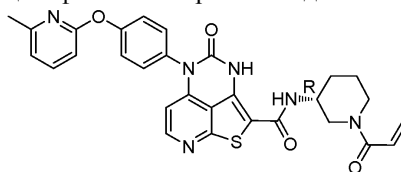
Пример 774. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиперидин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фторнитробензол и 3-гидроксипиперидин вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), 1-пропанофосфоновый ангидрид, DCM и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, HATU, DMF и триэтиламина на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,18 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16-8,02 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,86-6,72 (м, 1H), 6,14-6,08 (м, 2H), 5,69 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,53-4,15 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,16-2,96 (м, 1H), 2,83-2,61 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,74-1,58 (м, 1H), 1,51-1,36 (м, 1H).

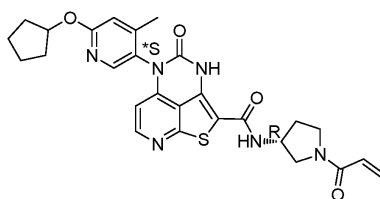
Пример 775. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((6-метилпиперидин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 4-аминофенола и 2-фтор-6-метилпиперидина вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и без шага В, и с применением 4-((6-метилпиперидин-2-ил)окси)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83-7,71 (м, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 1H), 6,91-6,70 (м, 2H), 6,34-6,16 (м, 2H), 5,87-5,66 (м, 1H), 4,66-3,86 (м, 3H), 3,27-3,13 (м, 1H), 3,04-2,79 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,82-1,53 (м, 2H).

Пример 776. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклопентокси)-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

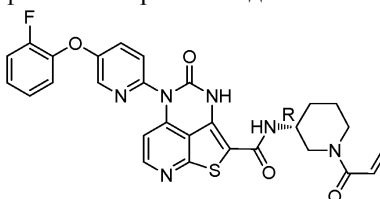


Стадия А. (R)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина и цикlopentanол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат, диизопропилэтиламин, DCM и 1-пропанфосфоновый ангидрид вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, триэтиламина, NATU и DMF на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)S)-(6-циклопентокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, акрилового ангидрида и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 532,6; m/z по результатам анализа: 533,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,69 (с, 1H), 8,32 (ддд, J=5,2, 4,0, 0,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,49-6,29 (м, 2H), 6,03 (дд, J=6,4, 5,5 Гц, 1H), 5,69 (ддд, J=19,3, 9,7, 2,5 Гц, 1H), 5,41 (тд, J=5,9, 5,4, 2,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,79-4,64 (м, 1H), 3,84-3,56 (м, 4H), 3,46 (д, J=0,9 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 4H), 1,64 (дтк, J=7,7, 5,4, 2,8, 2,1 Гц, 2H).

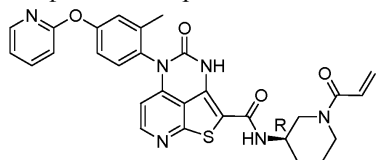
Пример 777. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-(2-фторфенокси)пиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с аналогичными условиями, описанными в способе 1, стадии А-Г в примере 1, и применяя 5-бром-2-нитропиридин и 2-фторфенол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 5-(2-фторфенокси)пиридин-2-амин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидина-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 558,6; m/z по результатам анализа: 559,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,42-8,39 (м, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,42-7,25 (м, 4H), 6,89-6,72 (м, 1H), 6,27-6,16 (м, 2H), 5,81-5,67 (м, 1H), 4,57-4,31 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H).

Пример 778. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

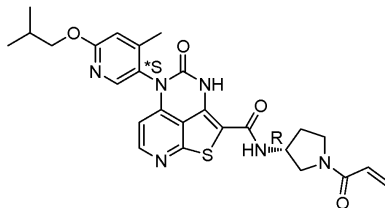


Указанное в названии соединение получали в соответствии с аналогичными условиями, описанными в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 2-фторпиридина и 4-амино-3-метилфенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и без стадии В, и с применением 2-метил-4-(пиридин-2-илокси)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,89-6,71 (м, 1H), 6,26-6,13 (м, 2H), 5,77-5,68 (м, 1H), 4,56-4,25 (м, 1H), 4,20-3,89 (м, 2H), 3,25-3,11 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,12-2,02 (м,

1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 1H).

Пример 779. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(6-изобутокс)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

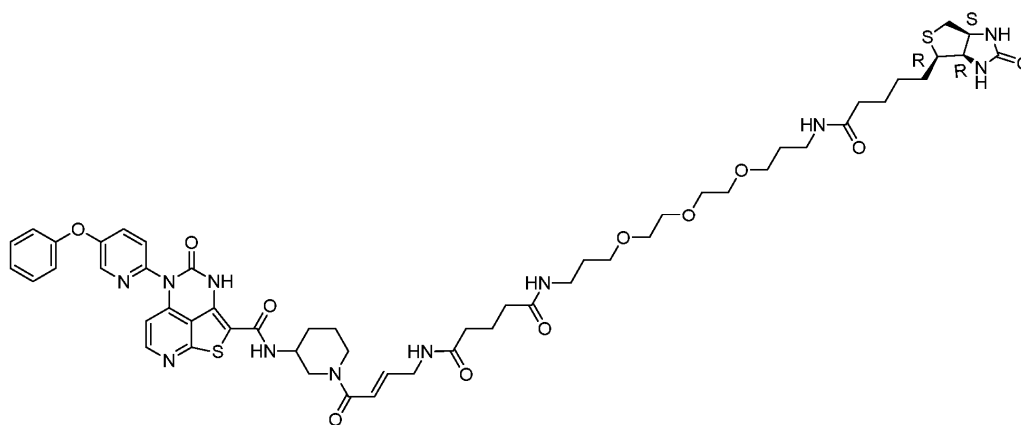


Стадия А. (R)-5-(6-(изобутокс)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера *\*S*), и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина и 2-метил-1-пропанол-5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В и применяя 6-изобутокс-4-метилпиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(6-изобутокс)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изобутокс)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, акрилового ангидрида и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 520,6; m/z по результатам анализа: 521,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,69 (с, 1H), 8,33 (дд, J=5,5, 4,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,50-6,33 (м, 2H), 6,03 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,70 (ддд, J=14,0, 8,8, 3,5 Гц, 1H), 3,81-3,63 (м, 7H), 2,18-2,01 (м, 6H), 1,03 (дд, J=6,6, 1,1 Гц, 6H).

Пример 780. N<sup>1</sup>-(15-Оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)-N<sup>5</sup>-((E)-4-оксо-4-(3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)глутарамид.



Стадия А. (R)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1, стадии А-Н в примере 1, и применяя 5-бром-2-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (E)-4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бут-2-еновая кислота. В круглодонную колбу, содержащую (E)-4-аминобут-2-еновую кислоту (612 мг, 6,05 ммоль), добавляли (Woc)<sub>2</sub>O (2,643 г, 12,11 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,674 г, 12,11 ммоль), THF (30 мл) и воду (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь доводили до pH=9 с помощью водного LiOH и экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой доводили до pH=3 с помощью 1 М водного HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой собирали и концентрировали досуха для получения указанного в названии соединения (1,10 г, выход 90,3%), которое затем применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С. (R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (187 мг, 0,358 ммоль), (E)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-еновой кислоты (72,0 мг, 0,358 ммоль), NATU (163



мг, 0,429 ммоль) и триэтиламина (109 мг, 1,07 ммоль) в безводном DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество разбавляли с помощью 6,0 М водного раствора HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем концентрировали досуха, получая указанное в названии соединение (156 мг, выход 67,9%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_7O_4S$ , 569,63; m/z по результатам анализа: 570,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. трет-Бутил (3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил)карбамат. К раствору 3,3'-((оксис-этан-2,1-диил)бис-(окси)бис-(пропан-1-амин) (10 г, 45 ммоль) и триэтиламина (4,6 г, 45 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли раствор (Voc)<sub>2</sub>O (5,0 г, 23 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденный на ледяной бане, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (5,976 г, выход 82,00%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{32}N_2O_5$ , 320,42; m/z по результатам анализа: 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия E. трет-Бутил (15-оксо-19-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)карбамат. Раствор 5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентановой кислоты (4,0 г, 16 ммоль), NATU (7,5 г, 20 ммоль) и триэтиламина (3,3 г, 33 ммоль) в безводном DMF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли трет-бутил (3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил)карбамат (5,976 г, 18,65 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (5,8 г, выход 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{46}N_4O_7S$ , 546,72; m/z по результатам анализа: 547,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия F. N-(3-(2-(2-(3-Аминопропокси)этокси)этокси)пропил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид. Раствор трет-бутил(15-оксо-19-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)карбамата (5,8 г, 11 ммоль) в 5 М HCl в MeOH (30 мл) концентрировали досуха при 50°C с получением указанного в названии соединения (5,2 г, выход 100%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{38}N_4O_5S$ , 446,61; m/z по результатам анализа: 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия G. Метил 5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизаапентакозан-1-оат. Раствор 5-метокси-5-оксопентановой кислоты (1,57 г, 10,8 ммоль), NATU (4,91 г, 12,9 ммоль) и триэтиламина (4,35 г, 43,1 ммоль) в безводном DMF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли N-(3-(2-(2-(3-Аминопропокси)этокси)этокси)пропил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (5,2 г, 11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (3,3 г, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{46}N_4O_8S$ , 574,73; m/z по результатам анализа: 575,3 [M+H]<sup>+</sup>.

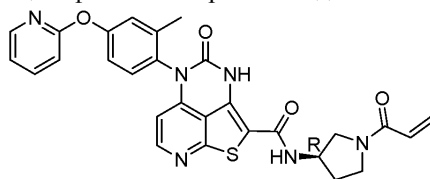
Этап H: 5,21-Диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизаапентакозан-1-овая кислота. К раствору метил 5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизаапентакозан-1-оата (3,3 г, 5,7 ммоль) и CaCl<sub>2</sub> (9,6 г, 86 ммоль) в iPrOH:H<sub>2</sub>O (7:3, 108 мл) добавляли 0,5 М NaOH (14 мл) при комнатной температуре. Через 5 ч реакцию нейтрализовали с помощью 5 М водного раствора HCl, экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (2,0 г, выход 42%) в виде бесцветной вязкой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{44}N_4O_8S$ , 560,70; m/z по результатам анализа: 561,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия I: N<sup>1</sup>-(15-Оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)-N<sup>5</sup>-((E)-4-оксо-4-(3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)глутарамид. Раствор 5,21-диоксо-25-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизаапентакозан-1-овой кислоты (230 мг, 0,41 ммоль), NATU (156 мг, 0,411 ммоль) и триэтиламина (55 мг, 0,55 ммоль) в безводном DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли (R,E)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (156 мг, 0,411 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (102 мг, выход 33,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{54}H_{69}N_{11}O_{11}S_2$ , 1112,3; m/z по результатам анализа: 1112,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,75-6,64 (м, 1H), 6,61-6,48 (м, 1H), 6,23 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,32-4,10 (м, 2H), 3,99-3,85 (м, 3H), 3,63-3,42 (м, 12H), 3,27-3,10 (м, 6H), 2,96-2,82 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,32-2,12 (м, 6H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 3H), 1,79-1,46 (м, 11H), 1,46-1,34 (м,

2Н).

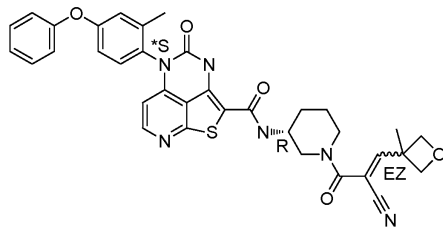
Пример 781. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 2-фторпиридина и 4-амино-3-метилфенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и без стадии В, и с применением 2-метил-4-(пиридин-2-илокси)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R, 5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6; m/z по результатам анализа: 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,19-8,15 (м, 1Н), 7,93-7,82 (м, 1Н), 7,43-7,34 (м, 1Н), 7,25-7,20 (м, 1Н), 7,18-7,10 (м, 2Н), 7,10-7,04 (м, 1Н), 6,67-6,53 (м, 1Н), 6,32-6,19 (м, 2Н), 5,79-5,69 (м, 1Н), 4,67-4,60 (м, 1Н), 4,03-3,50 (м, 4Н), 2,38-2,23 (м, 1Н), 2,17 (с, 3Н), 2,16-2,01 (м, 1Н).

Пример 782. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

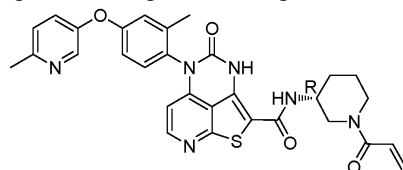


Стадия А. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 98) (300 мг, 0,601 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (102 мг, 1,20 ммоль), НАТУ (297 мг, 0,780 ммоль) и диизопропилэтиламина (155 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (225 мг, выход 66,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,63; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (70,0 мг, 0,124 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбальдегида (37 мг, 0,37 ммоль), пиперидина (0,30 мл), АсОН (0,10 мл), диоксана (5 мл) и молекулярных сит 4Å (0,3 г) перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде смеси E/Z (55 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ , 648,7; m/z по результатам анализа: 649,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,28 (м, 1Н), 7,44-7,36 (м, 2Н), 7,34-6,79 (м, 2Н), 7,19-7,12 (м, 1Н), 7,11-7,02 (м, 3Н), 7,00-6,93 (м, 1Н), 6,08-6,03 (м, 1Н), 5,02-4,89 (м, 1Н), 4,75-3,55 (м, 8Н), 2,17-2,01 (м, 4Н), 1,98-1,84 (м, 1Н), 1,80-1,56 (м, 4Н), 1,43-1,35 (м, 1Н).

Пример 783. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

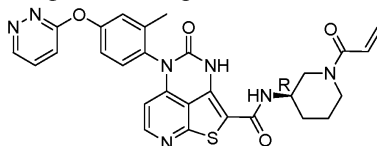


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1, стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и 6-метилпиридин-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-

феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ , 568,6; m/z по результатам анализа: 569,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,29-8,19 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,86-6,68 (м, 1H), 6,26-6,14 (м, 1H), 6,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 4,58-4,23 (м, 1H), 4,20-3,90 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

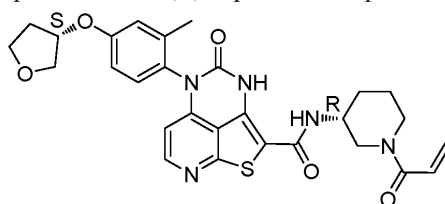
Пример 784. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 3-метил-4-нитрофенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/ $H_2O$  и  $NH_4Cl$  на стадии В, и применяя 2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}N_7O_4S$ , 555,6; m/z по результатам анализа: 556,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,97-8,93 (м, 1H), 8,33-8,28 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,78-6,68 (м, 1H), 6,15-6,01 (м, 2H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,51-4,01 (м, 2H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,85-2,66 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,71-1,56 (м, 1H), 1,55-1,41 (м, 1H).

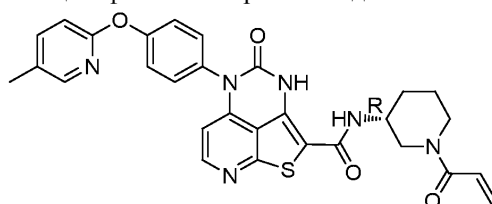
Пример 785. N-((R)-1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и (S)-тетрагидрофуран-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C и MeOH/THF (2:1) вместо Fe, EtOH/ $H_2O$  и  $NH_4Cl$  на стадии В, и применяя (S)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ , 547,6; m/z по результатам анализа: 548,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,24-6,11 (м, 1H), 6,02 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 5,11-5,03 (м, 1H), 4,57-4,26 (м, 1H), 4,24-3,80 (м, 6H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 786. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-4-((5-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

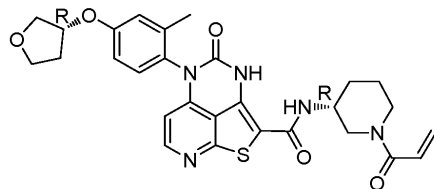


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 1-фтор-4-нитробензол и 6-метилпиридин-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола в стадию А и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/ $H_2O$  и  $NH_4Cl$  на стадии В, и применяя 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на ста-

дии С и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6; m/z по результатам анализа: 555,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33-8,22 (м, 2H), 7,53-7,40 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,84-6,69 (м, 1H), 6,22-6,13 (м, 2H), 5,78-5,64 (м, 1H), 4,55-4,26 (м, 1H), 4,23-3,88 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 1H), 2,97-2,79 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H).

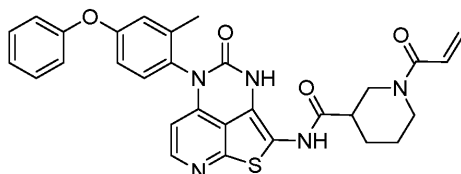
Пример 787. N-((R)-1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и применяя 4-фтор-2-метил-1-нитробензол и (R)-тетрагидрофуран-3-ол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe, EtOH/ $H_2O$  и  $NH_4Cl$  на стадии В, и применяя (R)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)анилин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ , 547,6; m/z по результатам анализа: 548,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,88-6,69 (м, 1H), 6,27-6,14 (м, 1H), 6,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,80-5,65 (м, 1H), 5,15-5,04 (м, 1H), 4,63-4,24 (м, 1H), 4,21-3,80 (м, 6H), 3,24-3,11 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,37-2,23 (м, 1H), 2,20-2,01 (м, 5H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).

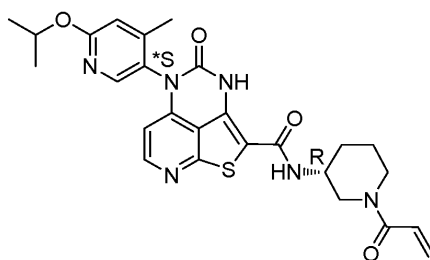
Пример 16. 1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Стадия А. трет-Бутил (5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)карбамат. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 27, 200 мг, 0,479 ммоль) нагревали с обратным холодильником в редистиллированном тионилхлориде (0,50 мл) в течение 5 ч. Тионилхлорид удаляли при пониженном давлении и растворяли остаток в сухом ацетоне (2 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям при перемешивании азид натрия (500 мг, 7,69 ммоль) и оставляли нагреваться до 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в трет-бутиловом спирте (37,5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии соединения (180 мг, выход 53,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{24}N_4O_4S$ , 488,56; m/z по результатам анализа: 489,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В. 1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида (пример 828), акриловой кислоты, NATU и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6; m/z по результатам анализа: 554,2  $[M+H]^+$ .

Пример 789. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)S-(6-изопропокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

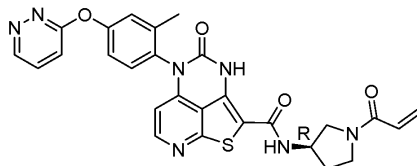


Стадия А. (R)-5-(6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S), и применяя 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин и 2-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и используя (R)-1-Вос-3-аминопиперидин, 1-пропанодифосфонный ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, акрилового ангидрида и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 520,6; m/z по результатам анализа: 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,63 (дд, J=16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,31 (д, J=17,5 Гц, 1H), 6,05 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,38-5,26 (м, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,07 (д, J=23,7 Гц, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,37 (дд, J=13,2, 6,2 Гц, 6H), 1,23 (дт, J=26,2, 7,1 Гц, 1H).

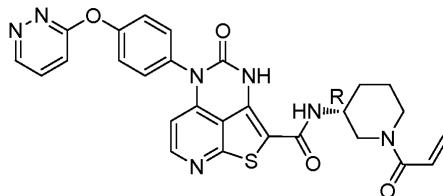
Пример 790. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 4-амино-3-метилфенола и 3,6-дихлорпиридазина вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,37 (с, 1H), 9,06-9,01 (м, 1H), 8,42-8,31 (м, 2H), 7,83-7,76 (с, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,65-6,51 (м, 1H), 6,18-6,09 (м, 1H), 6,00-5,94 (м, 1H), 5,70-5,62 (м, 1H), 4,58-4,40 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 4H), 2,24-1,95 (м, 5H).

Пример 791. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

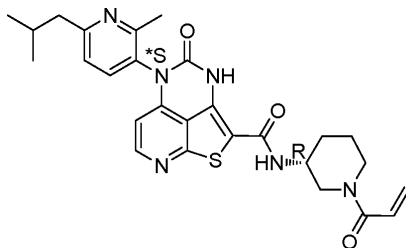


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 4-нитрофенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 4-(пиридазин-3-илокси)анилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S, 541,6; m/z по результатам анализа: 542,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,98-8,94 (м, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,47-7,42 (м, 2H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,34-6,19 (м, 1H), 6,24-6,16 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,55-4,27

(м, 1H), 4,21-3,90 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,17-1,99 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H).

Пример 792. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-изобутил-2-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



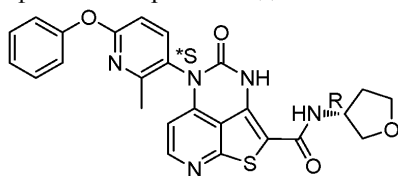
Стадия А. 6-Изобутил-2-метилпиперидин-3-амин. В 500-мл круглодонную колбу добавляли 5-амино-2-бром-6-пиколин (5,0 г, 27 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметан (550 мг, 0,668 ммоль) и THF (27 мл) с перемешиванием.

Пробирку вакуумировали, а затем снова заполняли N<sub>2</sub> (3×). Затем добавляли бромид 2-метилпропилцинка (0,5 М в THF, 27 мл, 27 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли NaHCO<sub>3</sub> для гашения реакции. Реакцию экстрагировали DCM, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (2,46 мг, выход 56,0%) в виде бежевого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-изобутил-2-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Г в примере 1, и применяя 6-изобутил-2-метилпиперидин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. Атропоизомеры разделяли хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 518,6; m/z по результатам анализа: 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,31 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21-8,07 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86-6,72 (м, 1H), 6,11 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,69 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=128,2, 12,2 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=39,6, 11,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,05 (д, J=47,2, 12,1 Гц, 1H), 2,81-2,62 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,75-1,58 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H).

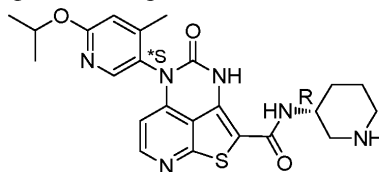
Пример 793. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-Метил-6-феноксипиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения аттропоизомера <sup>\*</sup>S), и применяя 6-хлор-2-метил-3-нитропиперидин вместо 5-фтор-2-нитротолуола и на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R) тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламин C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 487,5; m/z по результатам анализа: 488,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56-7,10 (м, 5H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H), 4,11-3,67 (м, 4H), 2,33-2,18 (м, 4H), 2,11-1,95 (м, 1H).

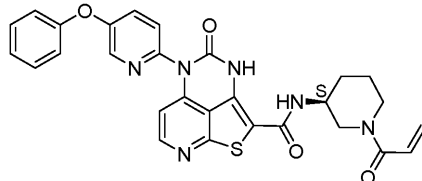
Пример 794. (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(6-Изопропокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S), и применяя 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин и 2-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R)-1-Вос-3-аминопиперидин, 1-пропанодифосфонат ангидрид и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 466,6; m/z по результатам анализа: 467,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,38-5,26 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 3H), 3,48 (с, 1H), 3,10 (дд, J=11,8, 3,2 Гц, 1H), 2,84 (дтк, J=24,2, 11,9, 6,1, 5,4 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,79 (дтд, J=43,5, 12,8, 8,3, 4,1 Гц, 3H), 1,37 (дд, J=13,6, 6,2 Гц, 6H).

Пример 795. (S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

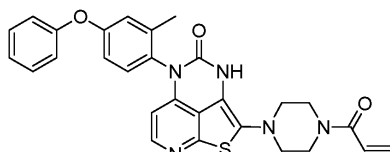


Стадия А. (S)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 5-бром-2-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и с применением (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида. Указанное в названии соединение получали с применением (S)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида и акрилового ангидрида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,24-6,14 (м, 2H), 5,76-5,78 (м, 1H), 4,56-4,27 (м, 1H), 4,20-3,89 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 796. 2-((4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



Стадия А. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) (7,0 г, 17 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (70 мл) добавляли ацетат серебра (559 мг, 3,35 ммоль) и карбонат калия (695 мг, 5,03 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FFC с получением указанного в названии соединения (6,0 г, выход 96%).

Стадия В. 2-Хлор-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (4,5 г, 12 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (30 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (1,61 г, 12,1 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре.

Реакционную смесь концентрировали досуха и добавляли к остатку метанол, раствор отфильтровывали, осадок промывали метанолом и высушивали под высоким вакуумом с получением указанного в названии соединения (3,5 г, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 408,87; m/z по результатам анализа: 407,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. трет-Бутил 4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27, 700 мг, 1,72 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 1-Вос-пиперазин (3,20 г, 17,2 ммоль), Cu (22 мг, 0,34 ммоль), иодид меди(I) (65 мг, 0,34 ммоль) и фосфат калия (1,09 г, 5,15 ммоль). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи при 120°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали в лимонную кислоту (100

мл, 4 М в воде) и экстрагировали с помощью DCM (3×60 мл). Объединенные органические слои концентрировали досуха и очищали остаток с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ С-18 с получением указанного в названии соединения (600 мг, 63%).

Стадия D. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он. К раствору трет-бутил-4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафенил-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,08 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли насыщенный водный раствор HCl (5 мл) и перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакцию выливали в водный NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с использованием DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ С-18 с получением указанного в названии соединения (400 мг, выход 65%).

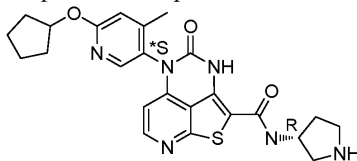
Стадия E 2-((4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он. К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-она (100 мг, 0,219 ммоль), акриловой кислоты (19 мг, 0,26 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,153 мл, 0,876 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли NATU (125 мг, 0,329 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. при 20°C.

Органический слой отделяли, промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха.

Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21,7 мг, выход 15,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 511,6; m/z по результатам анализа: 512,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,72 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 3H), 6,98 (дд, J=2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=10,5, 16,6 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=2,4, 16,7 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 3,78-3,69 (м, 4H), 2,91-2,85 (м, 4H), 2,07 (с, 3H).

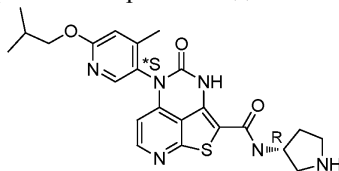
Пример 797. (R)-5-(\*)-(6-Циклопентилокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичными описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина и циклопентанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат, диизопропилэтиламин, DCM и 1-пропанодифосфонат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, триэтиламина, NATU и DMF на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 478,6; m/z по результатам анализа: 479,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,57 (с, 3H), 8,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37 (дт, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,76 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,64-3,45 (м, 4H), 3,34 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,95 (дд, J=14,2, 11,3, 6,5 Гц, 2H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,63 (дтд, J=9,7, 7,6, 4,3 Гц, 2H).

Пример 798. (R)-5-(\*)-(6-Изобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



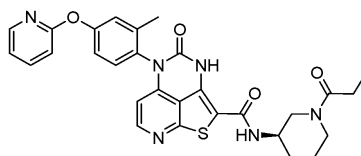
Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S), и применяя 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин и 2-метил-1-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 466,6; m/z по результатам анализа: 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 3,62-3,43 (м, 8H), 3,31 (дтд, J=11,4, 8,5, 7,7, 3,8 Гц, 1H),



2,45-2,33 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,02 (дд, J=6,8, 1,6 Гц, 6H).

Пример 799. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

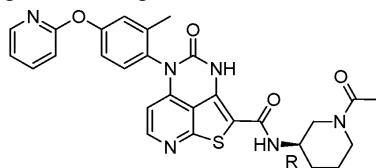


Стадия А. (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А и С-Н в примере 1 и с применением 2-фторпиридина и 4-амино-3-метилфенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, пропионового ангидрида и DIPEA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 556,6; m/z по результатам анализа: 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,94-7,83 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,29-6,17 (м, 1H), 4,52-4,30 (м, 1H), 4,10-3,82 (м, 2H), 3,15-2,99 (м, 1H), 2,84-2,68 (м, 1H), 2,54-2,38 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,75-1,48 (м, 2H), 1,18-1,07 (м, 3H).

Пример 800. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

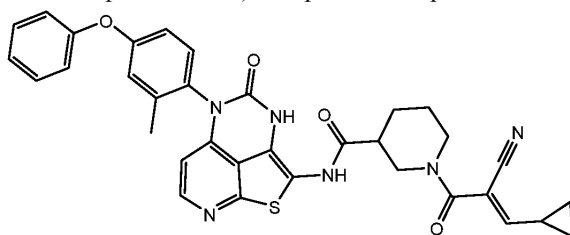


Стадия А. (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А и С-Н в примере 1 и с применением 2-фторпиридина и 4-амино-3-метилфенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, уксусного ангидрида и DIPEA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 542,6; m/z по результатам анализа: 543,1 [M+H]<sup>+</sup>.

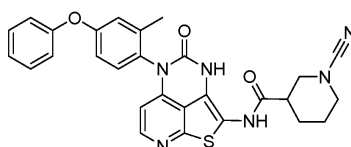
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36-8,28 (м, 1H), 8,19-8,11 (м, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,23-6,15 (м, 1H), 4,54-4,26 (м, 1H), 4,08-3,78 (м, 2H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 6H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,73-1,47 (м, 2H).

Пример 801. (E)-1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 877, и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889).

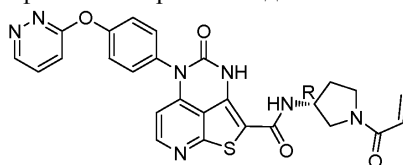
Пример 802. 1-Циано-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных условиям примера 890 и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафенил-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилена-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6; m/z по результатам анализа: 525,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,25-10,22 (м, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,98 (дд, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 5,86 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,25-1,21 (м, 1H).

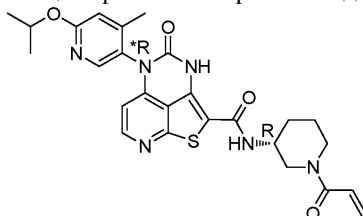
Пример 803. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Г в примере 1, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 4-нитрофенола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 4-(пиридазин-3-илокси)анилин вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и применяя 1-[(3R,5R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутила (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии Г. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD и ДМСО- $d_6$  (2:1)):  $\delta$  8,96-8,91 (м, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 6,61-6,47 (м, 1H), 6,20-6,13 (м, 2H), 5,69-5,61 (м, 1H), 4,63-4,43 (м, 1H), 3,91-3,73 (м, 1H), 3,65-3,40 (м, 3H), 2,25-1,96 (м, 2H).

Пример 804. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

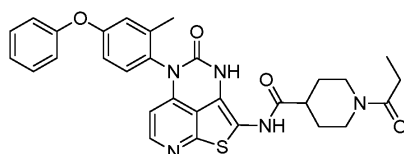


Стадия А. (R)-5-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ), и применяя 2-фтор-4-метил-5-нитропиридин и 2-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанодифосфонового ангидрида, диизопропилэтиламина и DCM вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ, триэтиламина и DMF на стадии Г.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*R$ )-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, акрилового ангидрида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ , 520,6; m/z по результатам анализа: 521,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,67 (д, J=44,7 Гц, 2H), 6,39 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,31 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 5,72 (д, J=12,1 Гц, 1H), 5,32 (п, J=6,2 Гц, 1H), 4,17-4,04 (м, 2H), 3,56 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (с, 2H), 1,65 (дд, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 1,37 (дд, J=13,2, 6,2 Гц, 6H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,08-1,01 (м, 1H).

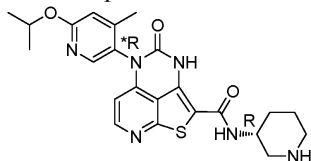
Пример 805. N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)-1-пропионилпиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833) и пропионовой кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,70-2,54 (м, 2H), 2,38-2,31 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,66-1,39 (м, 2H), 1,00 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

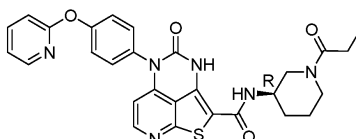
Пример 806. (R)-5-( $^*R$ )-(6-Изопропокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А-Н в примере 1 (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера  $^*R$ ), и применяя 2-фтор-4-метил-5-нитропиперидин и 2-пропанол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C вместо Fe и  $NH_4Cl$  на стадии В, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, 1-пропанофосфонового ангидрида, диизопропилэтиламина и DCM вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, НАТУ, триэтиламина и DMF на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{26}N_6O_3S$ , 466,6;  $m/z$  по результатам анализа: 467,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,33 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,72 (т,  $J=0,8$  Гц, 1H), 6,46-6,41 (м, 1H), 6,03 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,38-5,27 (м, 2H), 4,14 (ддр,  $J=9,3, 6,5, 3,4$  Гц, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,08 (дд,  $J=11,9, 3,1$  Гц, 1H), 2,90-2,75 (м, 3H), 2,12 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,77 (ддд,  $J=28,7, 13,8, 11,3, 7,2$  Гц, 3H), 1,57 (дтд,  $J=12,8, 6,3, 5,7, 2,8$  Гц, 1H), 1,37 (дд,  $J=13,5, 6,2$  Гц, 6H).

Пример 807. (R)-4-Оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



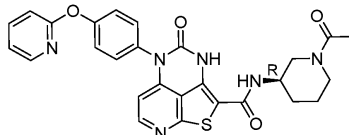
Стадия А. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии А и С-Н в примере 1 и с применением 2-фторпиперидина и 4-аминофенола вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 4-(пиридин-2-илокси)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-4-Оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В раствор (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (200 мг) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (83 мг). Смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли пропионовый ангидрид (80 мг). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью ISCO (MeOH/ $H_2O$ ), затем с помощью препаративной ТСХ (25/1 DCM/MeOH) с получением указанного в названии соединения (130 мг, выход 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}N_6O_4S$ , 542,6;  $m/z$  по результатам анализа: 543,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,20-8,12 (м, 1H), 7,90-7,82 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,54-4,29 (м, 1H), 4,12-3,81 (м, 2H), 3,14-2,96 (м, 1H), 2,79-2,65 (м, 1H), 2,55-2,34 (м, 2H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,75-1,47 (м, 2H), 1,16-1,08 (м, 3H).

Пример 808. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-

3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

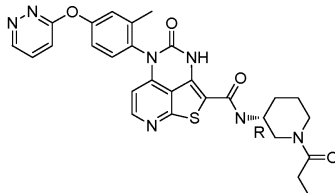


Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1 стадии А, С-I в примере 1 и с применением 2-фторпиридина и 4-аминофенола вместо фенола и 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и с применением 4-(пиридин-2-илокси)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата

вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G, и с применением ацетилхлорида вместо проп-2-еноилхлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_6O_4S$ , 528,6; m/z по результатам анализа: 529,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8.18-8.12 (м, 1H), 7.90-7.82 (м, 1H), 7.49-7.43 (м, 2H), 7.36-7.27 (м, 2H), 7.19-7.12 (м, 1H), 7.09-7.03 (м, 1H), 6.27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4.52-4.23 (м, 1H), 4.09-3.76 (м, 2H), 3.18-3.01 (м, 1H), 2.81-2.67 (м, 1H), 2.16-2.09 (м, 3H), 2.09-1.97 (м, 1H), 1.90-1.76 (м, 1H), 1.74-1.48 (м, 2H).

Пример 809. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

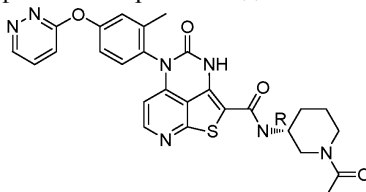


Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 4-амино-3-метилфенола и 3,6-дихлорпиридазина вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением Pd/C вместо Fe и  $NH_4Cl$  на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-5-(2-Метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида, пропионового ангидрида вместо вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_7O_4S$ , 557,6; m/z по результатам анализа: 558,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,96-8,90 (м, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 7,79-7,71 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,19-6,14 (м, 1H), 4,58-4,30 (м, 1H), 4,13-3,78 (м, 2H), 3,12-2,92 (м, 1H), 2,77-2,60 (м, 1H), 2,51-2,32 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 3H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,60-1,43 (м, 1H), 1,13-1,05 (м, 3H).

Пример 810. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



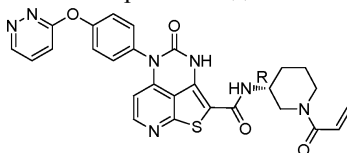
Стадия А. (R)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 4-амино-3-метилфенола и 3,6-дихлорпиридазина вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением Pd/C вместо Fe и  $NH_4Cl$  на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75, и с применением (R)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида и

уксусного ангидрида вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_7O_4S$ , 543,6;  $m/z$  по результатам анализа: 544,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,96-8,90 (м, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 7,79-7,71 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,20-6,16 (м, 1H), 4,56-4,27 (м, 1H), 4,10-3,76 (м, 2H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 3H), 2,15-2,09 (м, 3H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,61-1,43 (м, 1H).

Пример 811. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

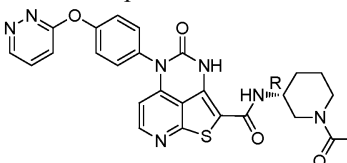


Стадия А. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 3,6-дихлорпиридазин и 4-нитрофенол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением Pd/C вместо Fe и  $NH_4Cl$  на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид и пропионового ангидрида вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_7O_4S$ , 543,6;  $m/z$  по результатам анализа: 544,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,99-8,94 (м, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,47-7,38 (м, 2H), 6,36-6,29 (м, 1H), 4,55-4,33 (м, 1H), 4,11-3,84 (м, 2H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,83-2,68 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 1H), 1,76-1,52 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 3H).

Пример 812. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

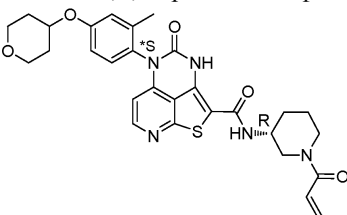


Стадия А. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали, применяя условия аналогичные условиям способа 1 стадии А-Н в примере 1, и применяя 3,6-дихлорпиридазин и 4-нитрофенол вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и с применением Pd/C вместо Fe и  $NH_4Cl$  на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75, и с применением (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид и уксусного ангидрида вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_7O_4S$ , 529,6;  $m/z$  по результатам анализа: 530,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,99-8,94 (м, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,47-7,38 (м, 2H), 6,36-6,28 (м, 1H), 4,55-4,29 (м, 1H), 4,07-3,79 (м, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,75-1,51 (м, 2H).

Пример 17. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

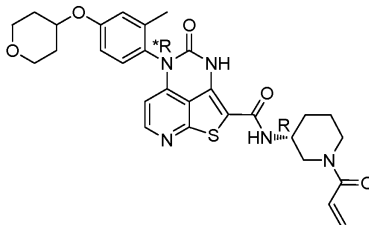


(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 770) разделяли с помощью

хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H; 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 562,6; m/z по результатам анализа: 563,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,28 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21-8,05 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,92-6,72 (м, 2H), 6,20-6,01 (м, 2H), 5,82-5,64 (м, 1H), 5,30-5,18 (м, 1H), 4,57-4,20 (м, 1H), 4,16-3,95 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,15-2,93 (м, 1H), 2,83-2,62 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 3H), 1,55-1,34 (м, 1H).

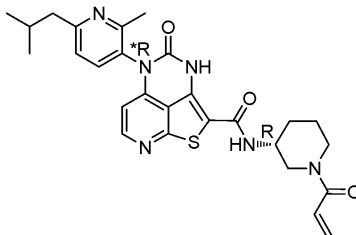
Пример 18. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 770) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H; 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 562,6; m/z по результатам анализа: 563,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,29 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23-8,07 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,91-6,71 (м, 2H), 6,12 (д, J=16,7 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,69 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,33-5,22 (м, 1H), 4,57-4,15 (м, 1H), 4,13-3,96 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,21-2,92 (м, 1H), 2,87-2,61 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 3H), 1,53-1,37 (м, 1H).

Пример 815. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R)-(6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



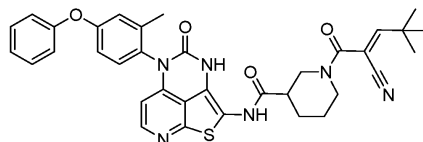
Стадия А. 6-Изобутил-2-метилпиридин-3-амин. В 500-мл круглодонную колбу добавляли 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (5,0 г, 27 ммоль), магнитный мешалник и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (520 мг, 0,631 ммоль) в THF (27 мл). Сосуд вакуумировали и затем заполняли азотом (3×). Затем посредством шприца добавляли бромид изобутилдина (II) (75 мл, 37 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью DCM, органическую фазу промывали водой и раствором соли, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (2,46 мг, выход 56,0%) в виде бежевого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)R)-(6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных описанным в способе 1 стадии С-Г в примере 1, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15), PYOXIM и диизопропилэтиламин вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, NATU и триэтиламина на стадии G. Атропоизомеры разделяли хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H; 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% MeOH) с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 518,6; m/z по результатам анализа: 519,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20-8,07 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89-6,71 (м, 1H), 6,11 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,92 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,68 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,55-4,17 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,85-3,73 (м, 1H), 3,18-2,93 (м, 1H), 2,84-2,63 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,52-1,34 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 19. (E)-1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-

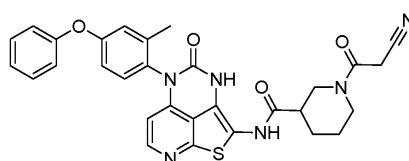
дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 877, и с применением N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,7;  $m/z$  по результатам анализа: 635,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,45-11,12 (м, 1H), 10,67 (уш, 1H), 8,15 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,36 (дд,  $J=3,1, 8,6$  Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,97 (дд,  $J=2,5, 8,5$  Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,85 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,44-3,76 (м, 2H), 3,24-3,12 (м, 1H), 3,10-2,94 (м, 1H), 2,83-2,66 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,88-1,65 (м, 2H), 1,58-1,39 (м, 1H), 1,23 (с, 9H).

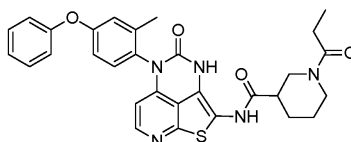
Пример 817. 1-(2-Цианоэтил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных условиям примера 181 и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) вместо (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,6;  $m/z$  по результатам анализа: 567,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,20-11,09 (м, 0,5H), 10,65 (с, 0,5H), 10,52-10,48 (м, 0,5H), 10,44 (с, 0,5H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,20 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,97 (дд,  $J=2,8, 8,5$  Гц, 1H), 5,84-5,80 (м, 1H), 4,50-4,42 (м, 0,5H), 4,40-4,31 (м, 0,5H), 4,23-4,00 (м, 2H), 3,86-3,76 (м, 0,5H), 3,69-3,58 (м, 0,5H), 3,26-3,15 (м, 0,5H), 3,09-2,98 (м, 0,5H), 2,91-2,64 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 2H), 1,59-1,29 (м, 1H).

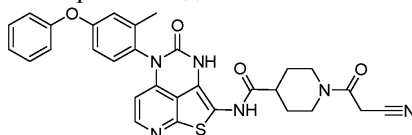
Пример 20. N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)-1-пропионилпиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75, и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) и пропионовой кислоты вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,26-10,19 (м, 1H), 10,18-10,09 (м, 1H), 8,16 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,20 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=2,5, 8,5$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,55-4,47 (м, 0,5H), 4,27-4,19 (м, 0,5H), 4,02-3,94 (м, 0,5H), 3,84-3,77 (м, 0,5H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,43-2,33 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,44-1,33 (м, 1H), 1,01 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

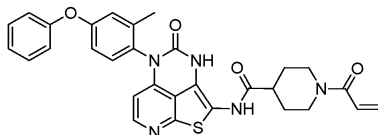
Пример 21. 1-(2-Цианоэтил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 181 и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,6;  $m/z$  по результатам анализа: 567,1  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,40 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 3H), 6,98 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,86 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37-4,29 (м, 1H), 4,16-3,99 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,76-1,61 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 1H).

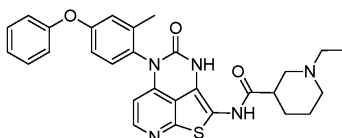
Пример 22. 1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833), акриловой кислоты, НАТУ и диизопропилэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 553,6; m/z по результатам анализа: 554,1 [M+H]<sup>+</sup>.

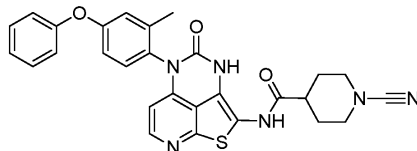
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,51 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,98 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=10,4, 16,7 Гц, 1H), 6,11 (дд, J=2,5, 16,6 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,68 (дд, J=2,5, 10,6 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 2H).

Пример 23. 1-Этил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



К раствору N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) (100 мг, 0,187 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли ацетальдегид (114 мг, 0,935 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (59,0 мг, 0,935 ммоль) и перемешивали в течение часа при 20°C. Реакцию концентрировали досуха и очищали остаток с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ C-18 с получением указанного в названии соединения (45 мг, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

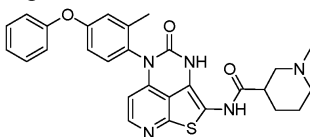
Пример 24. 1-Циано-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 890, и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,20 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,97 (дд, J=2,6, 8,7 Гц, 1H), 5,84 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,25-1,21 (м, 1H).

Пример 25. 1-метил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



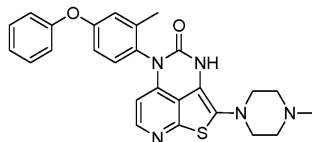
К раствору N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (пример 828) (100 мг, 0,202 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли формальдегид (84 мг, 1,0 ммоль, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем к реакции добавляли цианоборгидрид натрия (64 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Затем реакцию концентрировали досуха и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Оса-



док очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ С-18 с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,2;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,58 (с, 1H), 10,70-10,67 (м, 1H), 10,62 (уш, 1H), 8,15 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,97 (дд,  $J=2,7, 8,6$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,42-3,34 (м, 1,5H), 3,29-3,22 (м, 0,5H), 3,19-3,05 (м, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 1H).

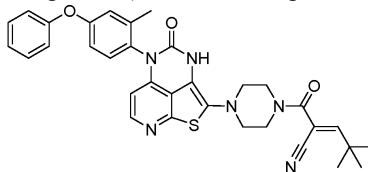
Пример 824. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (пример 327, 100 мг, 0,202 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли формальдегид (84 мг, 1,0 ммоль, 37 вес.% в  $H_2O$ ) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем к реакции добавляли цианоборгидрид натрия (64 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Затем реакцию концентрировали досуха и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ С-18 с получением указанного в названии соединения (5,9 мг, выход 5,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ , 471,6;  $m/z$  по результатам анализа: 472,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,19 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,28 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,11 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,00 (дд,  $J=2,8, 8,8$  Гц, 1H), 5,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,58-3,54 (м, 4H), 3,31-3,20 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

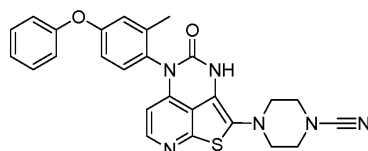
Пример 825. (E)-4,4-Диметил-2-(4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперазин-1-карбонил)пент-2-еннитрил.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (пример 327, 100 мг, 0,202 ммоль), (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 44) (37,1 мг, 0,242 ммоль) и диизопропилэтиламина (78,3 мг, 0,606 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли  $PuBrOP$  (141 мг, 0,303 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{32}N_6O_3S$ , 592,7;  $m/z$  по результатам анализа: 593,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,68 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,97 (дд,  $J=2,7, 8,6$  Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,83 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,73-3,64 (м, 4H), 2,97-2,88 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

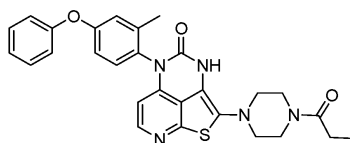
Пример 826. 4-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперазинидин-1-карбонитрил.



К раствору 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (пример 327, 100 мг, 0,202 ммоль) и цианобенбромид (21,4 мг, 0,202 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (61,3 мг, 0,606 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 20°C. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_6O_2S$ , 482,6;  $m/z$  по результатам анализа: 483,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,97 (дд,  $J=2,8, 8,4$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,47-3,40 (м, 4H), 2,99-2,92 (м, 4H), 2,06 (с, 3H).

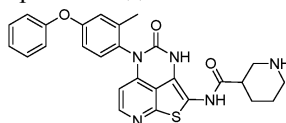
Пример 827. 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75 и с применением 5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-она (пример 327) и пропионовой кислоты вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,1  $[M+H]^+$ .

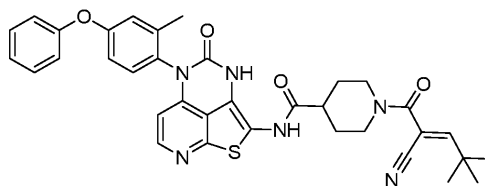
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=2,8, 8,6$  Гц, 1H), 5,85 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 4H), 2,91-2,78 (м, 4H), 2,37 (к,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,01 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Пример 828. N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в Способе 1, стадия G-H в примере 1, и с применением 2-амино-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-она (промежуточное соединение 56), (+) 1-Вос-пиперидин-3-карбоновой кислоты и диизопропилэтиламина вместо 4-[2-метил-N-(метилкарбамоил)-4-феноксанилино]-3а,4-дигидротieno[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты, трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

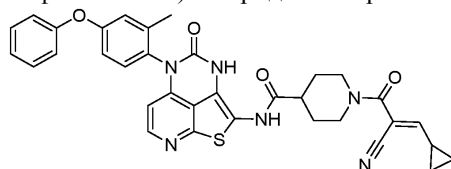
Пример 829. (E)-1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали в соответствии с условиями, аналогичные описанным в способе 1, стадии I в примере 1, и с применением N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833), (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 44), HATU, диизопропилэтиламина и DMF вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноилхлорида, DCM и триэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,7;  $m/z$  по результатам анализа: 635,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,69 (уш, 1H), 10,44 (уш, 1H), 8,12 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,20 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,09 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=2,7, 8,6$  Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,82 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,36-4,20 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,74-1,55 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 26. (E)-1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

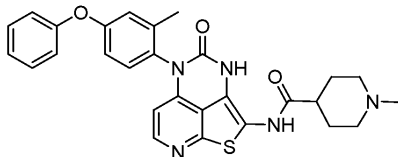


Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,75-10,60 (м, 1H), 10,46-10,40 (м, 1H), 8,13 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 7,09 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=2,7, 8,6$  Гц, 1H), 6,62 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,21-2,85 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,00-1,85 (м, 3H), 1,70-1,55 (м, 2H), 1,26-1,20 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,96-0,90 (м, 2H).

Пример 831. 1-Метил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

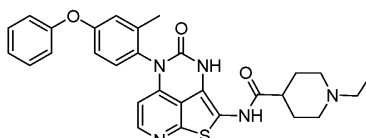


К раствору N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833) (150 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли формальдегид (3,0 мл, 37 вес.% в H<sub>2</sub>O) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (88 мг, 1,4 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20°C.

Реакцию концентрировали досуха, экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл), затем органическую фазу собирали, промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ C-18 с получением указанного в названии соединения (25 мг, выход 16%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 513,6; m/z по результатам анализа: 514,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,94 (с, 1H), 10,15 (уш, 1H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,8, 8,6 Гц, 1H), 5,92 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,80-2,77 (м, 1H), 2,76-2,74 (м, 3H), 2,16-2,10 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 2H).

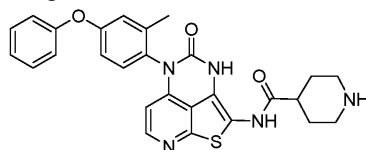
Пример 832. 1-Этил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



К раствору N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (пример 833) (150 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетальдегид (3,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (88 мг, 1,4 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Реакцию концентрировали досуха, экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл), затем органическую фазу собирали, промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ C-18 с получением указанного в названии соединения (45 мг, выход 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,00 (с, 1H), 10,08 (уш, 1H), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,7, 8,5 Гц, 1H), 5,95-5,91 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,29-1,21 (м, 3H).

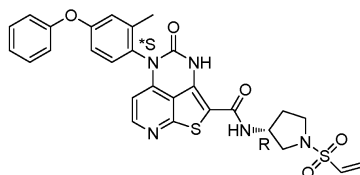
Пример 833. N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные описанным в способе 1, стадия G-H в примере 1, и с применением 2-амино-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она (промежуточное соединение 56), 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, RuBOP и диизопропилэтиламина вместо 4-[2-метил-N-(метилкарбамоил)-4-феноксанилино]-3а,4-дигидротиено [2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты, трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата, NATU и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 499,6; m/z по результатам анализа: 500,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,84 (уш, 1H), 10,85 (уш, 1H), 8,25 (уш, 1H), 8,09 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 2H).

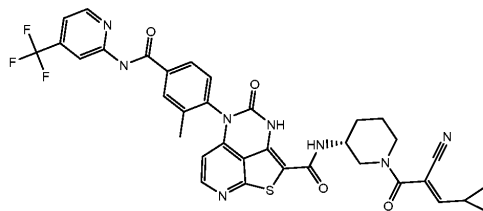
Пример 834. (R)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением этенсульфонилхлорида вместо проп-2-еноил хлорида на стадии I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, 575,7; m/z по результатам анализа: 576,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,77-6,65 (м, 1H), 6,20 (д, J=16,5 Гц, 1H), 6,12-6,03 (м, 2H), 4,57-4,48 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H).

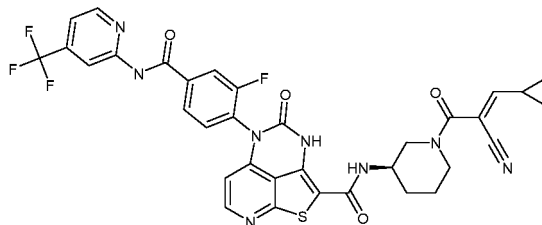
Пример 835. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-5-(2-Метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (296 мг, 1,48 ммоль) в THF добавляли 1 N раствор AlMe<sub>3</sub> (3 мл, 3 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор метил-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (промежуточное соединение 73) (260 мг, 0,49 ммоль) добавляли в THF и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь затем фильтровали, промывали с помощью DCM и MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с элюированием с помощью DCM/MeOH с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в MeOH и 5 N растворе HCl. Раствор концентрировали при 50°C в вакууме с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества.

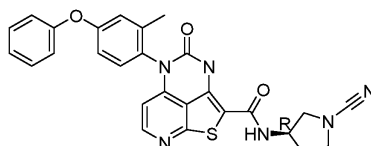
Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением желтого твердого вещества.

Пример 836. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-В в примере 835, применяя метил-5-(2-фтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (промежуточное соединение 74) вместо метил-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (промежуточное соединение 73) на стадии А в виде желтого твердого вещества.

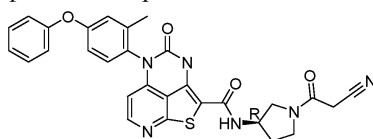
Пример 837. (R)-N-(1-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 890 и с применением (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{22}N_6O_3S$ , 510,6;  $m/z$  по результатам анализа: 511,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,21 (с, 1H), 8,38-8,26 (м, 2H), 7,53-7,27 (м, 3H), 7,24-6,86 (м, 5H), 5,96 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,45 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,64-3,31 (м, 4H), 2,21-1,87 (м, 5H).

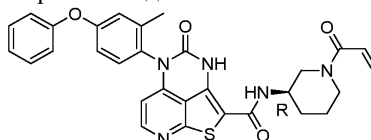
Пример 838. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 181 и с применением (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159) вместо (R)-4-охо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{24}N_6O_4S$ , 552,6;  $m/z$  по результатам анализа: 553,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,20 (с, 1H), 8,42-8,28 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,38 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 7,04-6,93 (м, 1H), 6,03-5,94 (м, 1H), 4,59-4,35 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,79-3,62 (м, 1H), 3,58-3,35 (м, 3H), 2,25-1,95 (м, 5H).

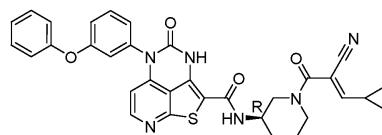
Пример 839. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,29-10,20 (м, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,13-8,04 (м, 1H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,87-6,73 (м, 1H), 6,16-6,06 (м, 1H), 6,03-5,97 (м, 1H), 5,72-5,64 (м, 1H), 4,54-4,18 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,17-2,92 (м, 1H), 2,82-2,62 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,51-1,36 (м, 1H).

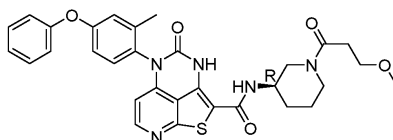
Пример 840. (RE)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-4-охо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 466) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7; полученное  $m/z$  605,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 3H), 7,09-7,03 (м, 3H), 6,52 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 6,16 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,26-4,10 (м, 1H), 4,08-3,92 (м, 2H), 3,25-2,95 (м, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,78-1,57 (м, 2H), 1,23-1,15 (м, 2H), 1,01-0,92 (м, 1H), 0,87-0,78 (м, 1H).

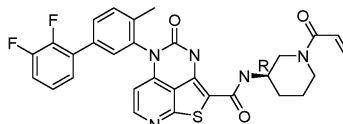
Пример 841. (R)-N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением 3-метоксипропановой кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{31}N_5O_5S$ , 585,9;  $m/z$  по результатам анализа, 586,7  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,27 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,07-6,01 (м, 1H), 4,50-4,24 (м, 1H), 4,13-3,84 (м, 2H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,19-2,98 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,73-2,62 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,73-1,47 (м, 2H).

Пример 842. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



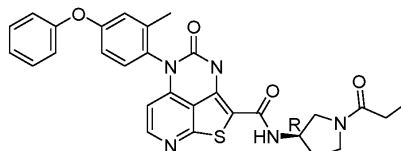
Стадия А: трет-бутил (R)-3-(5-(5-бром-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии В-Г в примере 1 и с применением 5-бром-2-метиланилина вместо 2-Метил-4-феноксианилина на стадии В и с применением трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G.

Стадия В: (R)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Смесь трет-бутил (R)-3-(5-(5-бром-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата, 2-(2,3-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана,  $Pd(dppf)Cl_2$  и  $Cs_2CO_3$  в п-диоксане перемешивали при 80°C под  $N_2$  в течение 4 ч, затем непосредственно очищали с помощью ISCO, элюируя с помощью MeOH/воды. Продукт растворяли в насыщенном водном растворе HCl и MeOH, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя с помощью MeOH/DCM с получением указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества.

Стадия С. (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 с применением (R)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{23}F_2N_5O_3S$ , 573,6;  $m/z$  по результатам анализа: 574,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,35-7,17 (м, 3H), 6,85-6,72 (м, 1H), 6,26-6,14 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 5,78-5,67 (м, 1H), 4,61-4,46 (м, 1H), 4,33-4,13 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H).

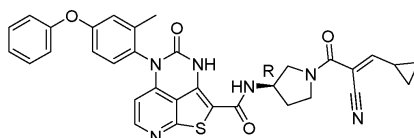
Пример 843. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 104 и с применением пропионовой кислоты вместо 3-метилсульфонилпропановой кислоты с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{27}N_5O_4S$ , 541,6;  $m/z$  по результатам анализа: 542,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,45-8,21 (м, 2H), 7,57-7,32 (м, 3H), 7,29-6,84 (м, 5H), 6,04-5,94 (м, 1H), 4,62-4,29 (м, 1H), 3,79-3,35 (м, 3H), 2,29-1,91 (м, 7H), 0,99 (т,  $J=6,4$  Гц, 3H).

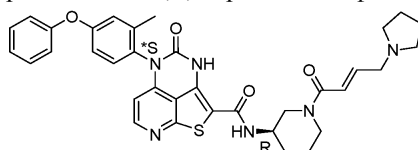
Пример 844. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 159) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7; m/z по результатам анализа: 605,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц и смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,98-6,89 (м, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 3,79-3,71 (с, 3H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,21-1,15 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H).

Пример 845. (R,E)-5-(\*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

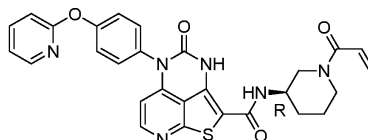


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I (включая способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*) в примере 1 и с применением трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты, HATU, DIPEA и DMF вместо проп-2-еноилхлорида, триметиламина и DCM на стадии I.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{36}N_6O_4S$ , 636,8; m/z по результатам анализа: 637,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,37-8,31 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,98-6,84 (м, 2H), 6,49-6,41 (м, 1H), 6,25 (уш, 1H), 6,03-5,95 (м, 1H), 5,50 (уш, 1H), 4,15-3,34 (м, 5H), 3,32-3,18 (м, 2H), 2,64-2,40 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,08-1,86 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 6H).

Пример 846. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



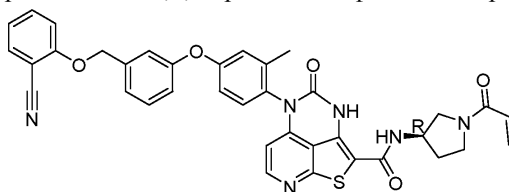
Стадия А. Метил 3-амино-4-((4-(пиридин-2-илокси)фенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. К раствору 4-(пиридин-2-илокси)анилина 3,00 г, 16,1 ммоль) и 2-хлор-4-иодипиридин-3-карбонитрила (5,539 г, 20,94 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли DPEphos (1,735 г, 3,221 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (0,362 г, 1,61 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (10,498 г, 32,222 ммоль) под  $N_2$  и перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 ч. Через 4 ч добавляли метил-2-меркаптоацетат (2,565 г, 24,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $100^\circ C$  в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления твердого вещества и концентрировали досуха. К остатку добавляли при перемешивании MeOH и отфильтровывали образовавшийся осадок. Осадок добавляли в EtOAc, перемешивали, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением указанного в названии соединения (2,7 г, выход 43%) в виде серого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадии E-G в примере 1 и с применением метил 3-амино-4-((4-(пиридин-2-илокси)фенил)амино)тиено [2,3-b]пиридин-2-карбоксилата вместо метил 3-амино-4-(2-метил-4-феноксифенил)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата на стадии E и с применением (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ , 540,6; m/z по результатам анализа: 541,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,24 (уш, 1H), 8,39-8,27 (м, 1H), 8,26-8,12 (м, 2H), 7,98-7,84 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 6,89-6,70 (м, 1H), 6,16-6,07 (м, 1H), 6,06-5,98 (м, 1H), 5,74-5,61 (м, 1H), 4,57-3,87 (м, 2H), 3,86-3,68 (м, 1H), 3,18-2,96 (м, 1H), 2,88-2,61 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 1H), 1,50-1,37 (м, 1H).

Пример 847. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(3-(2-цианофеноксифенил)метил)феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

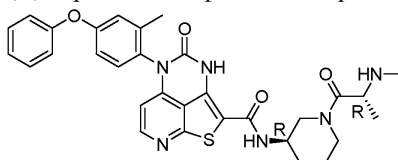
метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 75) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и с применением трет-бутил (R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{37}H_{30}N_6O_5S$ , 670,7;  $m/z$  по результатам анализа: 671,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,77 (уш, 1H), 8,17-8,07 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,34-7,14 (м, 4H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,62-6,49 (м, 1H), 6,15-6,06 (м, 1H), 5,80-5,67 (м, 1H), 5,67-5,58 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,52-4,34 (м, 1H), 3,89-3,60 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 1H).

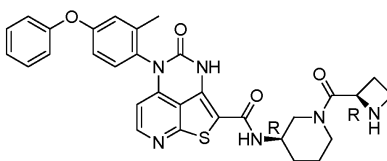
Пример 848. 5-(*\*S*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные примеру 75, и применяя (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропановую кислоту вместо 3-гидроксипропановой кислоты с получением трет-бутилметил((R)-1-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата. Затем этот продукт подвергали условиям, аналогичным условиям способа 1 стадия Н с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ , 584,7;  $m/z$  по результатам анализа: 585,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27-8,13 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,00-5,86 (м, 1H), 4,44-3,43 (м, 5H), 3,15-2,75 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 3H), 2,14-1,71 (м, 6H), 1,70-1,52 (м, 1H), 1,34-1,23 (м, 3H).

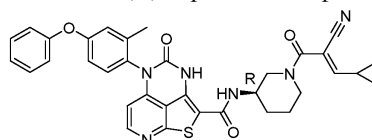
Пример 849. N-((R)-1-((R)-Азетидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные примеру 75, и применяя (R)-1-((трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоную кислоту вместо 3-гидроксипропановой кислоты с получением (R)-трет-бутил 2-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат. Затем этот продукт подвергали условиям, аналогичным условиям способа 1 стадия Н с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ , 582,7;  $m/z$  по результатам анализа: 583,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,07 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,23-7,04 (м, 4H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,80 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,29-3,88 (м, 2H), 3,77-3,64 (м, 1H), 3,54-3,38 (м, 2H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,81-2,63 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 4H), 1,95-1,74 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H).

Пример 850. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

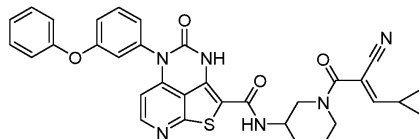




Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7; m/z по результатам анализа: 619,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц и смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,49-6,43 (м, 1H), 6,00-5,96 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,11-2,92 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 2H), 0,95-0,87 (м, 1H), 0,82-0,73 (м, 1H).

Пример 851. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



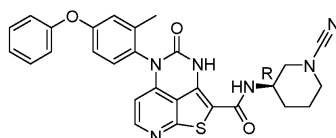
Стадия А. 4-Оксо-5-(3-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-H в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 59) вместо 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты на стадии G.

Стадия В. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением 4-оксо-5-(3-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7; m/z по результатам анализа: 605,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 3H), 7,15-7,10 (м, 3H), 6,58 (д, J=11,0 Гц, 1H), 6,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,15 (м, 1H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,30-3,08 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,30-1,21 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 1H), 0,96-0,87 (м, 1H).

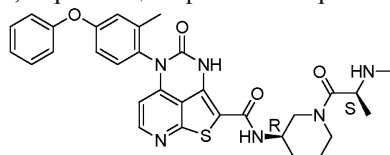
Пример 852. (R)-N-(1-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 890 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6; m/z по результатам анализа: 525,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц и смесь  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,01-5,96 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H).

Пример 853. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((S)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

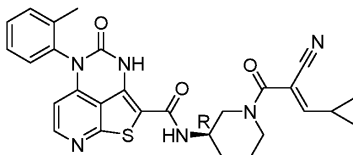


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадиям А-I в примере 1 и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропановой кислоты, HATU, DMF и DIPEA вместо проп-2-еноилхлорида, триэтиламина и DCM на стадии I с последующей стадией снятия Вос-защиты с примене-

нием концентрированной HCl (3 мл) в MeOH (3 мл) и перемешиванием в течение 30 мин. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ , 584,7;  $m/z$  по результатам анализа: 585,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,36-8,30 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,10-6,04 (м, 1H), 4,53-4,28 (м, 2H), 4,04-3,72 (м, 2H), 3,22-3,05 (м, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,70-2,56 (м, 3H), 2,14-2,09 (м, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,94-1,70 (м, 2H), 1,69-1,45 (м, 4H).

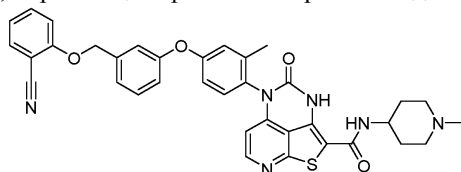
Пример 854. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примерам 866, стадии А-В, и применяли трет-бутил(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии А, получая белое твердое вещество. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}NO_3S$ , 526,6;  $m/z$  по результатам анализа: 527,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,65-6,56 (м, 1H), 5,87 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,28-4,02 (м, 1H), 4,00-3,82 (м, 2H), 3,12-2,78 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,20-1,13 (м, 2H), 1,07-0,95 (м, 1H), 0,91-0,84 (м, 1H).

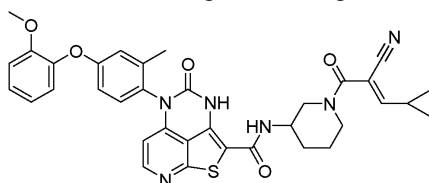
Пример 855. 5-(4-(3-((2-Цианофеноксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные примеру 835, стадии А, и применяя метил-5-(4-(3-((2-цианофеноксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (промежуточное соединение 76) (187 мг, 0,33 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-амин (76 мг, 0,67 ммоль) вместо метил-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиперидин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (промежуточное соединение 73) и трет-бутил(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата с получением твердого вещества (88 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{36}H_{32}N_6O_4S$ , 644,8;  $m/z$  по результатам анализа: 645,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,57-8,26 (м, 1H), 8,19-8,08 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 3H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,82-5,71 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,75-3,68 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,04-1,98 (м, 5H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 2H).

Пример 856. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

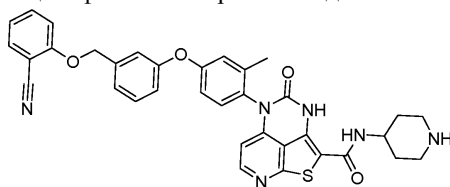


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 877 и с применением 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 870) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ , 648,7;  $m/z$  по результатам анализа: 649,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 6,52-6,44 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,75 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 2H), 0,97-0,89 (м, 1H), 0,85-0,76 (м, 1H).

Пример 857. 5-(4-(3-((2-Цианофеноксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-

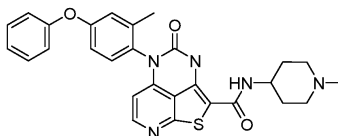
4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадия G в примере 1 и с применением 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 75) вместо 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{30}N_6O_4S$ , 630,7;  $m/z$  по результатам анализа: 631,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,72-8,50 (м, 1Н), 8,31-8,22 (м, 1Н), 8,21-8,13 (м, 1Н), 7,78-7,69 (м, 1Н), 7,68-7,59 (м, 1Н), 7,54-7,42 (м, 1Н), 7,37-7,19 (м, 4Н), 7,15-7,03 (м, 3Н), 7,00-6,92 (м, 1Н), 5,80 (д,  $J=5,4$  Гц, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 3,28-3,22 (м, 2Н), 3,01-2,89 (м, 2Н), 2,02 (с, 3Н), 2,00-1,91 (м, 2Н), 1,79-1,56 (м, 2Н).

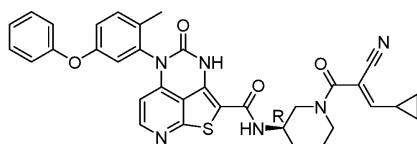
Пример 858. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных условиям примера 920 и с применением 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) вместо 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,30-8,23 (м, 1Н), 8,20-8,12 (м, 2Н), 7,47-7,38 (м, 2Н), 7,34-7,28 (м, 1Н), 7,22-7,14 (м, 1Н), 7,13-7,02 (м, 3Н), 6,98-6,91 (м, 1Н), 5,90 (д,  $J=5,5$  Гц, 1Н), 3,79-3,74 (м, 1Н), 2,91-2,84 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,19-2,09 (м, 2Н), 2,03 (с, 3Н), 1,84-1,73 (м, 2Н), 1,68-1,57 (м, 2Н).

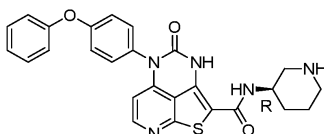
Пример 859. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1Н), 7,42 (д,  $J=8,5$  Гц, 1Н), 7,37-7,25 (м, 2Н), 7,11-7,04 (м, 2Н), 7,04-6,96 (м, 3Н), 6,56-6,44 (м, 1Н), 6,05 (д,  $J=5,5$  Гц, 1Н), 4,25-4,06 (м, 1Н), 4,05-3,92 (м, 2Н), 3,25-3,00 (м, 2Н), 2,11 (с, 3Н), 2,07-1,94 (м, 2Н), 1,91-1,82 (м, 1Н), 1,77-1,54 (м, 2Н), 1,22-1,13 (м, 2Н), 0,98-0,90 (м, 1Н), 0,85-0,77 (м, 1Н).

Пример 860. (R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

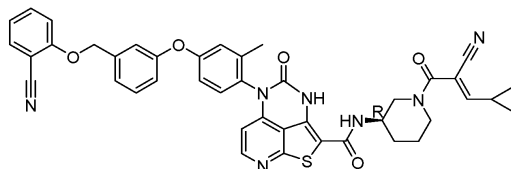


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1, и применяя 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А, и применяя Pt/C и THF вместо Fe, EtOH/ $H_2O$ , и  $NH_4Cl$  на стадии В, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное со-

единение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,6;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,58 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 4H), 7,27 (дд,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 7,21-7,04 (м, 5H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,41 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,60 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,19 (с, 4H), 2,04-1,95 (м, 2H).

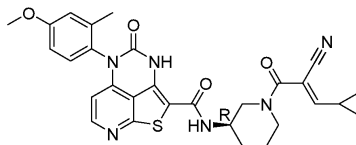
Пример 861. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 78) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{42}H_{35}N_7O_5S$ , 749,9;  $m/z$  по результатам анализа: 750,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,24-8,09 (уш, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,45 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 3H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,62-6,53 (м, 1H), 5,88-5,73 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,90-3,76 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,71-1,35 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 1H), 0,88-0,75 (м, 2H).

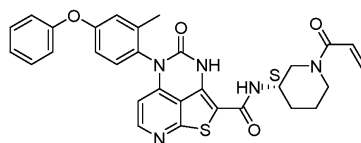
Пример 862. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 878 стадии А-В, с применением трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,30-7,17 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,65-6,47 (м, 1H), 5,88-5,84 (м, 1H), 4,39-4,07 (уш, 1H), 3,87-3,65 (м, 5H), 3,07-2,76 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 2H), 1,04-0,92 (м, 1H), 0,88-0,78 (м, 1H).

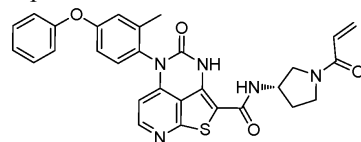
Пример 863. (S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I и с применением (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6;  $m/z$  по результатам анализа: 554,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,92 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,99 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,71 (уш, 1H), 6,06-6,00 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,64-5,58 (м, 1H), 5,55 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,34-4,17 (м, 1H), 4,05-3,71 (м, 3H), 3,10-2,93 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,49-1,38 (м, 1H).

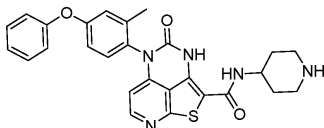
Пример 864. (S)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (S)-3-аминопирролидина-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ , 539,6; m/z по результатам анализа: 540,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц и смесь ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32-8,24 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,62-6,48 (м, 1H), 6,21-6,11 (м, 1H), 6,00-5,94 (м, 1H), 5,70-5,61 (м, 1H), 4,58-4,44 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,56-3,39 (м, 2H), 2,26-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 1H).

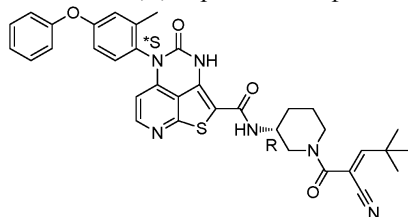
Пример 865. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1 с применением трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6; m/z по результатам анализа: 500,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,78-8,68 (уш, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,24-7,00 (м, 6H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,72 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 2H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 2H).

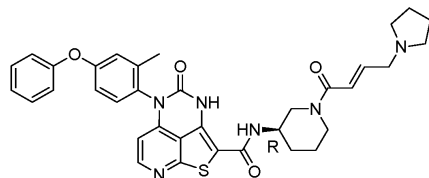
Пример 866. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали так же как в примере 75, с применением (R)-5-(<sup>\*</sup>S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 98) и (E)-2-Циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты или (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 44) вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) и 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,7; m/z по результатам анализа: 635,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,28 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 4,46-3,80 (м, 3H), 3,50-2,84 (м, 2H), 2,17-1,99 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,26 (с, 9H).

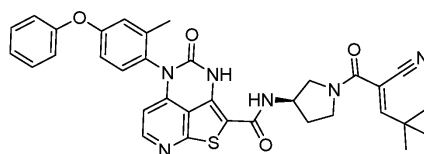
Пример 867. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) (500 мг, 1,00 ммоль) и (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты (776 мг, 2,00 ммоль) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли НАТУ (760 мг, 2,00 ммоль) и DIPEA (390 мг, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (78 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{36}N_6O_4S$ , 636,8; m/z по результатам анализа: 637,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38-8,29 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,98-6,82 (м, 2H), 6,53-6,43 (м, 1H), 6,03-5,95 (м, 1H), 4,15-3,33 (м, 5H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,70-2,47 (м, 4H), 2,14-2,10 (м, 3H), 2,09-1,82 (м, 4H), 1,81-1,76 (м, 4H).

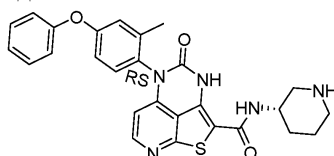
Пример 868. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 104 и с применением (E)-2-циано-4,4-диметил-пент-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 44) вместо 3-метилсульфонилпропановой кислоты с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{32}N_6O_4S$ , 620,7;  $m/z$  по результатам анализа: 621,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,31-10,21 (м, 1H), 8,41-8,31 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,39 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 3H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,00 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,60-4,41 (м, 1H), 3,90-3,42 (м, 4H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 4H), 1,27-1,21 (м, 9H).

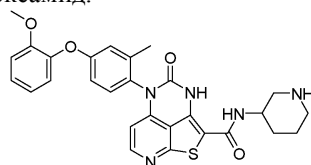
Пример 27. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-I в примере 1 с применением трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,2;  $m/z$  по результатам анализа: 500,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 3H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 5,70-5,64 (м, 1H), 3,95-3,87 (уш, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,64-2,53 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,91-1,88 (м, 1H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 2H).

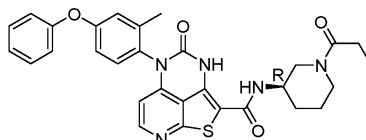
Пример 870. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G-H в примере 1, применяя 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 67) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и с применением трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в названии соединения в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ , 529,6;  $m/z$  по результатам анализа: 530,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,23-8,10 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,78-6,66 (м, 1H), 5,84-5,74 (м, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,20-3,17 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,75-2,63 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 2H).

Пример 871. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

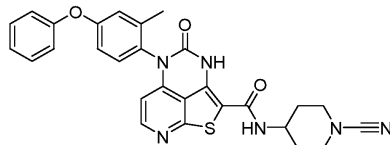


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением пропионовой кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,7;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,90 (с, 1H), 7,97 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,55 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,21-3,97 (м, 1H), 3,92-3,58 (м, 2H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,78-1,55 (м, 2H),

1,50-1,32 (м, 2H), 1,01-0,91 (м, 3H).

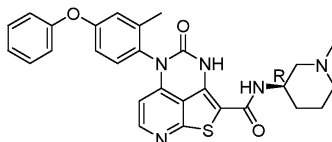
Пример 872. N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 890 и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6; m/z по результатам анализа: 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,15 (с, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 8,06-8,01 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 1H), 5,99-5,95 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H).

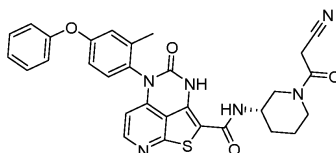
Пример 873. (R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 930 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6; m/z по результатам анализа: 514,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,74 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 5,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,94-3,83 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,54-1,46 (м, 1H), 1,27-1,17 (м, 2H).

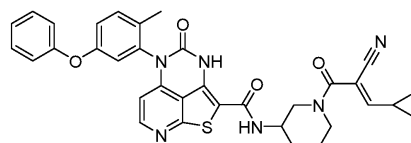
Пример 28. (R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 181 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо (R)-4-охо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,2; m/z по результатам анализа: 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,16-9,09 (м, 1H), 8,97-8,91 (м, 1H), 7,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 5,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,97-3,59 (м, 3H), 3,14 (с, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,86-1,82 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 1H), 1,45-1,39 (м, 1H).

Пример 875. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



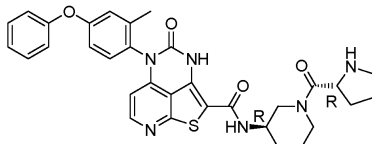
Стадия А. 5-(2-Метил-5-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадия G в примере 1 и с применением 5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 64) вместо 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (проме-

жуточное соединение 27).

Стадия В. 5-(2-Метил-5-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением 5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7; m/z по результатам анализа: 619,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 7,04-7,97 (м, 3H), 6,58-6,46 (м, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,26-4,08 (м, 1H), 4,06-3,92 (м, 2H), 3,25-2,99 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,24-1,13 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 1H), 0,88-0,78 (м, 1H).

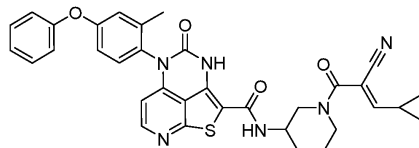
Пример 876. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали, применяя условия, аналогичные примеру 75, и применяя (R)-1-((трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоную кислоту вместо 3-гидроксипропановой кислоты с получением (R)-трет-бутил 2-((R)-3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата. Затем этот продукт подвергали условиям, аналогичным условиям способа 1 стадия Н с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ , 596,7; m/z по результатам анализа: 597,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,37-8,28 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,11-6,03 (м, 1H), 4,69-4,35 (м, 2H), 4,04-3,71 (м, 2H), 3,49-3,33 (м, 2H), 3,26-3,02 (м, 1H), 2,99-2,75 (м, 1H), 2,59-2,37 (м, 1H), 2,15-1,59 (м, 10H).

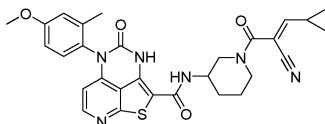
Пример 877. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных 75 и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) и (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17) вместо (R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7; m/z по результатам анализа: 619,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,54-6,46 (м, 1H), 6,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,17-1,09 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 1H), 0,85-0,77 (м, 1H).

Пример 878. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. 5-(4-Метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66). Указанное в названии соединение получали с применением способа 1, стадия G-H в примере 1, применяя 5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоную кислоту (промежуточное соединение 55) и трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоную кислоту (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата.

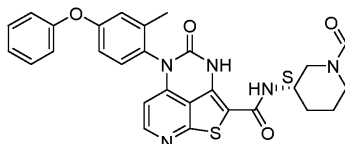
Стадия В. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в назва-



нии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением 5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ , 556,6; m/z по результатам анализа: 557,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,25 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,50-6,40 (м, 1H), 5,91 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,17-1,06 (м, 2H), 0,98-0,86 (м, 1H), 0,84-0,72 (м, 1H).

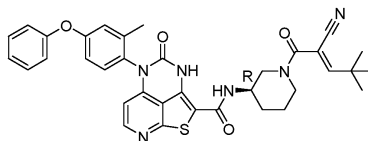
Пример 879. (S)-N-(1-Формилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением стадий А-В в примере 897 с применением трет-бутил(S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии А с применением муравьиной кислоты вместо (Е)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновой кислоты на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{25}N_5O_4S$ , 527,6; m/z по результатам анализа: 528,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,32-8,28 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 3,88-3,74 (м, 3H), 3,09-2,94 (м, 1H), 2,73-2,60 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,71-1,69 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 1H).

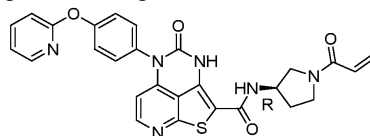
Пример 880. (R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 921 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,8; m/z по результатам анализа: 635,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц и смесь  $DMCO-d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,95-6,89 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 5,97-5,92 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 3H), 3,13-3,07 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,22-1,12 (м, 9H).

Пример 881. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



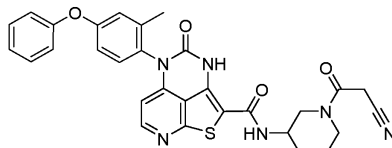
Стадия А. Метил 3-амино-4-((4-(пиридин-2-илокси)фенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат. К раствору 4-(пиридин-2-илокси)анилина 3,00 г, 16,1 ммоль) и 2-хлор-4-иодипиридин-3-карбонитрила (5,539 г, 20,94 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли DPEphos (1,735 г, 3,221 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (0,362 г, 1,61 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (10,498 г, 32,222 ммоль) под  $N_2$  и перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 ч. Через 4 ч добавляли метил-2-меркаптоацетат (2,565 г, 24,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $100^\circ C$  в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления твердого вещества и концентрировали досуха. К остатку добавляли при перемешивании MeOH и отфильтровывали образовавшийся осадок. Осадок добавляли в EtOAc, перемешивали, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением указанного в названии соединения (2,7 г, выход 43%) в виде серого твердого вещества.

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с приме-

нением способа 1 стадии E-I в примере 1 и с применением метил 3-амино-4-((4-(пиридин-2-илокси)фенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата вместо метил 3-амино-4-(2-метил-4-феноксанилино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата на стадии E и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{22}N_6O_4S$ , 526,6;  $m/z$  по результатам анализа: 527,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,22 (с, 1H), 8,53-8,37 (м, 1H), 8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,27-8,18 (м, 1H), 7,97-7,86 (м, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,66-6,53 (м, 1H), 6,19-6,11 (м, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,72-5,62 (м, 1H), 4,59-4,41 (м, 1H), 3,92-3,38 (м, 4H), 2,26-1,93 (м, 2H).

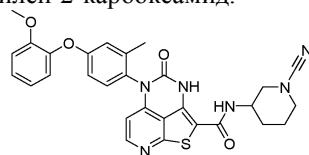
Пример 882. N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 181 и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) вместо (R)-4-охо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,6;  $m/z$  по результатам анализа: 567,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,17 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 3H), 6,98-6,95 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,33-4,02 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 2H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,10-2,94 (м, 1H), 2,79-2,62 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,45-1,38 (м, 1H).

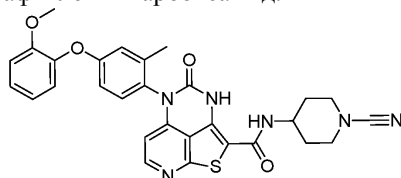
Пример 883. N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 890 и с применением 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 870) вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6;  $m/z$  по результатам анализа: 555,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,15-7,04 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,79-6,73 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,01-3,88 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Пример 884. N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

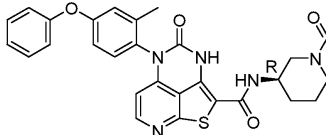


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 890, и с применением 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 917) вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ , 554,6;  $m/z$  по результатам анализа: 555,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,12 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,08-7,98 (м, 1H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 5,90 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,74-1,61 (м,

2H).

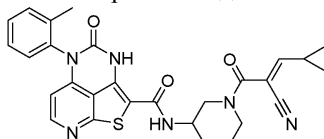
Пример 885. (R)-N-(1-Формилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали путем обработки (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) с помощью муравьиной кислоты и позволяя смеси перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь очищали с помощью ISCO (MeOH/H<sub>2</sub>O). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 527,6; m/z по результатам анализа: 528,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,27-8,21 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 3H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,94-5,88 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,72-2,60 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H).

Пример 886. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

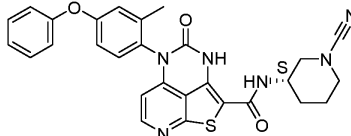


Стадия А. 4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 61). Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадия G-H в примере 1, применяя 4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 54) и трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата.

Стадия В. (E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением 4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 61) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 526,6; m/z по результатам анализа: 527,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,27 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,57-7,23 (м, 4H), 6,57-6,41 (м, 1H), 5,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,11-2,87 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,01-1,88 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 1H), 1,19-1,05 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 1H), 0,86-0,73 (м, 1H).

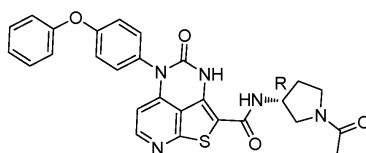
Пример 887. (S)-N-(1-Циано-пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 890 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 524,6; m/z по результатам анализа: 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц и смесь ДМСО-d<sub>6</sub> и CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34-8,30 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,01-5,96 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H).

Пример 888. (R)-N-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

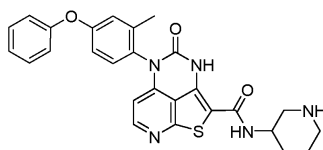


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадия I в примере 1 с применением (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 911) вместо N-((3R, 5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид и с применением ацетилхлорида вместо проп-2-еноил хлорида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,11 (с, 1H), 8,41-8,15 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 4H), 7,25-7,01 (м, 5H), 6,05 (дд,  $J=5,4, 1,9$  Гц, 1H), 4,50-4,37 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 2,23-1,96 (м, 2H), 1,92 (д,  $J=5,0$  Гц, 3H).

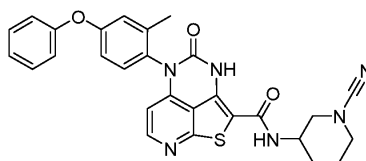
Пример 889. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии А-Н в примере 1, и применяя трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1) на стадии G, и с применением 2,2,2-трифторуксусной кислоты вместо водного раствора HCl на стадии H с выделением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499, 6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27-8,15 (уш, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 3H), 6,94-6,91 (м, 1H), 5,96-5,88 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 2H).

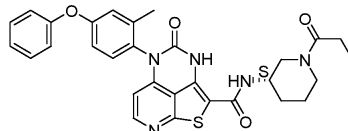
Пример 890. N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К смеси 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889), DIEA в DCM добавляли цианистый бромид при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO, элюируя с помощью DCM/MeOH с получением указанного в названии продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ , 524,6;  $m/z$  по результатам анализа: 525,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,06-6,98 (м, 3H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H).

Пример 891. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

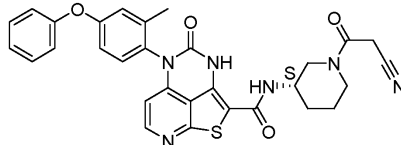


Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) и пропионовой кислоты вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) и 3-гидроксипропановой кислоты с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,7;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,18 (уш, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,21-8,15 (уш, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,17-7,03 (м, 4H), 6,93-6,91 (м, 1H), 5,82-5,76 (уш, 1H), 4,36-4,04 (м, 1H), 3,88-3,67

(м, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,79-1,53 (м, 2H), 1,47-1,30 (м, 1H), 1,04-0,90 (м, 3H).

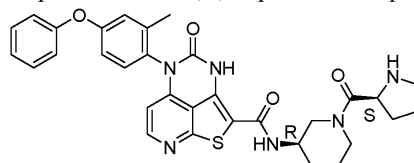
Пример 892. (S)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) и 2-цианоуксусной кислоты вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) и 3-гидроксипропановой кислоты с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,6; m/z по результатам анализа: 567,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,78-8,69 (м, 1H), 8,09 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,70-5,66 (м, 1H), 4,22-4,07 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,66-3,41 (м, 1H), 3,14 (с, 2H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H).

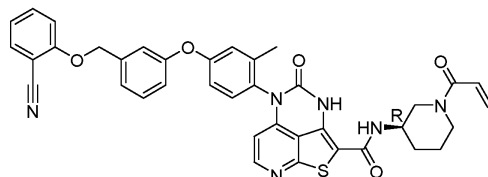
Пример 893. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-1-пирролидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением (S)-1-(трет-бутоксикарбонил) пирролидин-2-карбоновой кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты с получением желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ , 596,7; m/z по результатам анализа: 597,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,28 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,08-6,02 (м, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,51-4,26 (м, 1H), 4,09-3,76 (м, 2H), 3,47-3,33 (м, 2H), 3,22-3,06 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,58-1,47 (м, 11H).

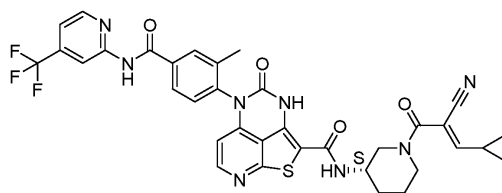
Пример 894. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-I в примере 1 и с применением 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 75) и трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{38}H_{32}N_6O_5S$ , 684,8; m/z по результатам анализа: 685,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (уш, 1H), 8,49-8,13 (м, 2H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,82-6,67 (м, 1H), 6,10-6,01 (м, 1H), 5,95-5,86 (м, 1H), 5,68-5,60 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,45-4,11 (м, 1H), 4,05-3,87 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,11-2,91 (м, 1H), 2,82-2,61 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,78-1,58 (м, 2H), 1,43-1,35 (м, 1H).

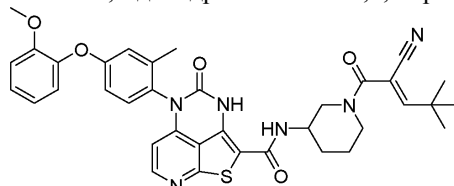
Пример 895. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 835 стадии А-В, и применяя трет-бутил (S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{29}F_3N_8O_4S$ , 714,7;  $m/z$  по результатам анализа: 715,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  11,35 (с, 1H), 10,98-10,02 (уш, 1H), 8,66 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,25-8,07 (м, 2H), 8,02 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,65-7,39 (м, 2H), 6,62-6,52 (м, 1H), 5,88 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,40-3,97 (м, 1H), 3,95-3,70 (м, 2H), 3,17-2,72 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,04-1,73 (м, 3H), 1,72-1,56 (м, 1H), 1,55-1,32 (м, 1H), 1,22-1,09 (м, 2H), 1,01-0,70 (м, 2H).

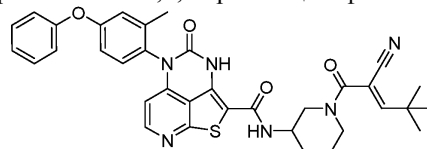
Пример 896. (E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 398 стадии С и с применением 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 870) вместо (R)-трет-бутил-3-(5-(R)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{36}H_{36}N_6O_5S$ , 664,8;  $m/z$  по результатам анализа: 665,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,80-6,71 (м, 2H), 5,93 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,92-3,80 (м, 5H), 3,75 (с, 3H), 2,07-1,91 (м, 4H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 9H).

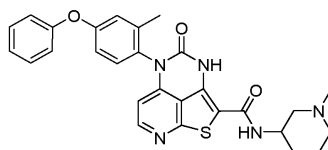
Пример 897. (E)-N-(1-(2-Пиано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 398 стадии D и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) вместо (R)-5-(R)-2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 300) в виде темно-серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,8;  $m/z$  по результатам анализа: 635,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.34 (д,  $J=5.4$  Гц, 1H), 8.17-8.12 (м, 1H), 7.49-7.42 (м, 2H), 7.39-7.35 (м, 1H), 7.24-7.18 (м, 1H), 7.16-7.08 (м, 3H), 7.02-6.96 (м, 1H), 6.88-6.84 (м, 1H), 5.98 (д,  $J=5.4$  Гц, 1H), 3.94-3.85 (м, 2H), 3.41-3.36 (м, 2H), 3.15-3.05 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 2.01-1.93 (м, 1H), 1.84-1.78 (м, 1H), 1.76-1.66 (м, 1H), 1.58-1.50 (м, 1H), 1.25-1.21 (м, 9H).

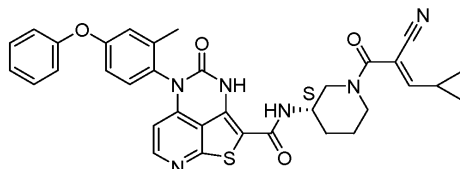
Пример 898. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии G в примере 1 с применением 1-метилпиперидин-3-амина вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,24 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,00 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,71-2,68 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,24-2,18 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,68-1,64 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H).

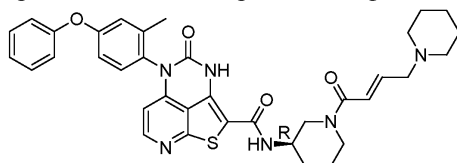
Пример 899. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением темно-серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц и смесь  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,49-6,43 (м, 1H), 6,00-5,96 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,11-2,92 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 2H), 0,95-0,87 (м, 1H), 0,82-0,73 (м, 1H).

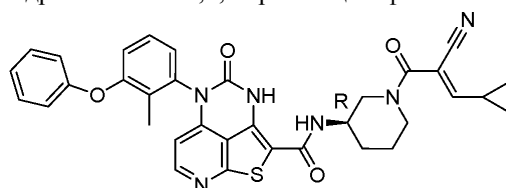
Пример 900. (R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 75 и с применением (E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 650,8;  $m/z$  по результатам анализа: 651,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,24 (уш, 1H), 8,40-8,32 (м, 1H), 8,25-8,09 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 3H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,97-6,77 (м, 1H), 6,75-6,61 (м, 1H), 6,03-5,97 (м, 1H), 4,50-4,15 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,89-3,67 (м, 3H), 3,27-2,61 (м, 6H), 2,07 (с, 3H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,86-1,56 (м, 7H), 1,51-1,35 (м, 2H).

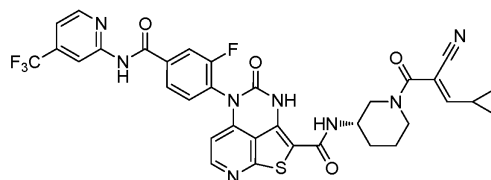
Пример 901. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-3-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (R)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 869) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,19 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 3H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,15-7,02 (м, 2H), 7,00-6,94 (м, 2H), 6,59-6,53 (м, 1H), 5,99 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,14-3,77 (м, 3H), 3,09-2,75 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,93-1,62 (м, 4H), 1,53-1,42 (м, 1H), 1,17-1,07 (м, 2H), 1,00-0,80 (м, 2H).

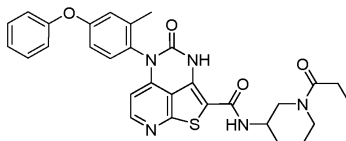
Пример 902. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 836, стадии А-В, и применяли трет-бутил (S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{26}F_4N_8O_4S$ , 718,7;  $m/z$  по результатам анализа: 719,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,50 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,22-8,11 (м, 2H), 8,08-8,02 (м, 1H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,55 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 6,62-6,52 (м, 1H), 6,18-6,11 (м, 1H), 4,19-3,74 (м, 3H), 3,10-2,77 (м, 2H), 1,98-1,75 (м, 3H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,54-1,38 (м, 1H), 1,19-1,10 (м, 2H), 1,03-0,91 (м, 1H), 0,87-0,71 (м, 1H).

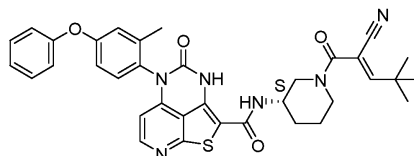
Пример 903. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 75 и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 889) и пропионовой кислоты вместо (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 869) и 3-гидроксипропановой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,7;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,25 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,46-4,25 (м, 1H), 4,04-3,76 (м, 2H), 3,16-2,99 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,50-2,32 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 1H), 1,10 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

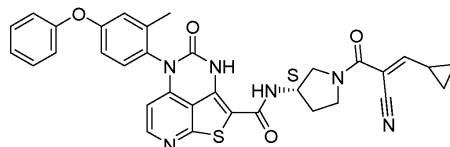
Пример 904. (S,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 921 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 912) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 865). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,8;  $m/z$  по результатам анализа: 635,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь ДМСО- $d_6$  и  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30-8,26 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 3H), 6,95-6,89 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 5,97-5,92 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 3H), 3,13-3,07 (м, 2H), 2,05-2,03 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,22-1,12 (м, 9H).

Пример 905. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида.

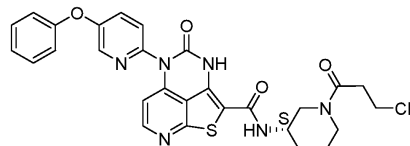


Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (промежуточное соединение 71) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (пример 889) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7;  $m/z$  по результатам анализа: 605,2  $[M+H]^+$ .



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 5,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,85-3,77 (уш, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,22-1,16 (м, 2H), 0,93-0,87 (м, 2H).

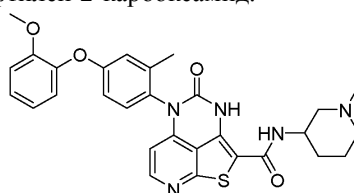
Пример 906. (R)-N-(1-(3-Хлорпропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G в примере 1, применяя 4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 60) и (S)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-хлорпропан-1-он вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 577,1; m/z по результатам анализа: 577,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,29-10,17 (м, 1H), 8,43-8,29 (м, 2H), 8,13-8,00 (м, 1H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 3H), 6,23-6,16 (м, 1H), 4,47-4,15 (м, 1H), 3,93-3,68 (м, 4H), 3,04-2,77 (м, 3H), 2,69-2,52 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,77-1,57 (м, 2H), 1,49-1,31 (м, 1H).

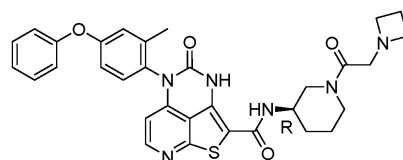
Пример 907. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G-H в примере 1, применяя 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 67) и 1-метилпиперидин-3-амин вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в названии соединения в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 543,6; m/z по результатам анализа: 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,80-6,71 (м, 1H), 5,91 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,13-1,97 (м, 5H), 1,81-1,66 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 1H).

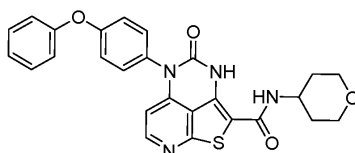
Пример 908. (R)-N-(1-(2-(Азетидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-N-(1-(2-хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 396) (150 мг, 0,26 ммоль) в DCM добавляли триметиламин. Добавляли по каплям азетидин (38 мг, 0,66 ммоль) в DCM и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией, затем с помощью препаративной ТСХ (DCM/MeOH; 20/1) с получением указанного в названии соединения (10 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 596,7; m/z по результатам анализа: 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,36-8,17 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,99-5,89 (м, 1H), 4,39-4,22 (м, 2H), 4,04-3,77 (м, 5H), 3,70-3,44 (м, 2H), 3,06-2,62 (м, 2H), 2,39-2,21 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,79-1,62 (м, 2H), 1,55-1,40 (м, 1H).

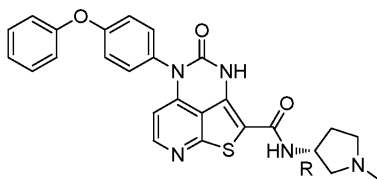
Пример 909. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G в примере 1, применяя 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 58) и тетрагидро-2H-пиран-4-амина вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ , 486,6; m/z по результатам анализа: 487,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,37-8,09 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 4H), 7,26-7,02 (м, 5H), 6,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,09-2,93 (м, 2H), 1,75-1,72 (м, 2H), 1,58-1,56 (м, 2H).

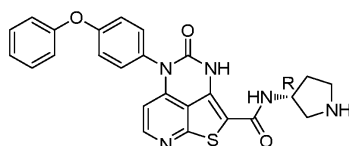
Пример 910. (R)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В высушенную в сушильном шкафу колбу для работы в микроволновой печи с мешальником в атмосфере Ar добавляли (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 911) (117 мг, 0,249 ммоль), цианоборгидрида натрия (34 мг, 0,54 ммоль) и MeOH (3 мл). Пробирку охлаждали до 0°C на ледяной бане, а затем посредством шприца через прижимный колпачок для прокладок инжектора добавляли водный HCHO (0,0174 мл, 471,45 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 30 мин. Реакционную смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (32,5 мг, выход 27,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,6; m/z по результатам анализа: 486,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,43-8,23 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,27-7,02 (м, 5H), 6,23-6,09 (м, 2H), 4,72-4,56 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,66-2,52 (м, 3H), 2,47-2,36 (м, 4H), 2,33-2,22 (м, 1H), 1,87-1,72 (м, 1H).

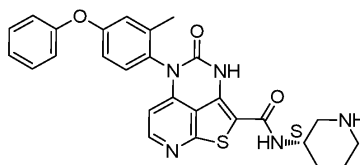
Пример 911. (R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1, стадии A-H в примере 1, и применяя 4-фторнитробензола вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии A, и применяя Pt/C и THF вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O, и NH<sub>4</sub>Cl на стадии B, и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}N_5O_3S$ , 471,5; m/z по результатам анализа: 472,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,78 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,19-7,07 (м, 5H), 5,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,48 (м, 1H), 3,40-3,22 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 2H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H).

Пример 912. (S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

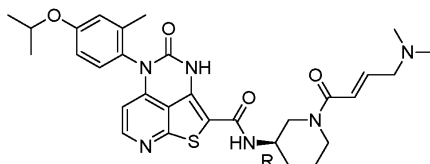


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадии G-H в примере 1, и применяя (S)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1) на стадии G, и с применением 2,2,2-трифторуксусной кислоты вместо водного раствора HCl на стадии H в виде желтого твердого веще-

ства. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,10-8,04 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,01 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,70-5,64 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,67-2,52 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 2H).

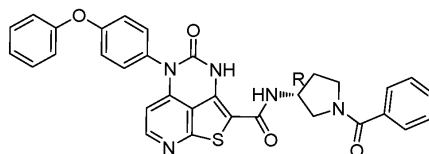
Пример 913. (R,E)-N-(1-(4-Диметиламино)бут-2-еноил)пипердин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением (R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) (200 мг, 0,43 ммоль) и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (208 мг, 0,644 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (245 мг, 0,644 ммоль) и DIPEA (112 мг, 0,859 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (171 мг, выход 69,0%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{36}N_6O_4S$ , 576,7;  $m/z$  по результатам анализа: 577,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,34-8,28 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,75-6,62 (м, 1H), 6,06-6,00 (м, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,54-4,26 (м, 1H), 4,22-3,87 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 6H), 2,12-2,01 (м, 4H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H), 1,35-1,32 (м, 6H).

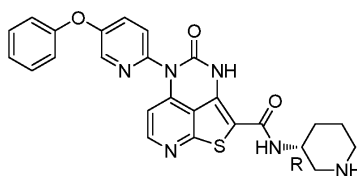
Пример 914. (R)-N-(1-Бензоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадия I в примере 1 с применением (R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 911) и бензол хлорида вместо проп-2-еноил хлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{25}N_5O_4S$ , 575,6;  $m/z$  по результатам анализа: 576,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,19 (с, 1H), 8,35-8,25 (м, 2H), 7,52-7,38 (м, 9H), 7,29-7,00 (м, 5H), 6,05 (с, 1H), 4,57-4,34 (м, 1H), 3,88-3,63 (м, 2H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,26-1,93 (м, 2H).

Пример 915. (R)-4-Оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



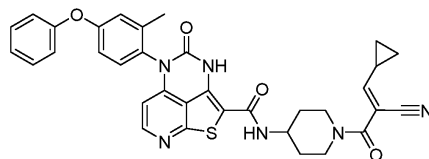
Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешальником добавляли 5-феноксипиридин-2-амин (137 мг, 0,736 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (191,9 мг, 0,726 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (3,3 мг, 0,0147 ммоль), DPEPhos (12,6 мг, 0,0234 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (349 мг, 1,07 ммоль). Пробирку герметизировали, добавляли диоксан (1,45 мл), вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали с помощью (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетида)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (1,5 мл, 0,49 М, 0,74 ммоль) с помощью шприца, вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (477 мг, 2,94 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем разбавляли реакционную смесь с помощью EtOAc (10 мл) и промывали 0,5 М лимонной кислоты в раствора соли (2×8 мл) и 2 М  $K_2CO_3$  (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ~5 мл DCM и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (120,7 мг, выход 28,35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{30}N_6O_5S$ , 586,67;

$m/z$  по результатам анализа: 587,3  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (120,7 мг, 0,206 ммоль) в диоксане (1 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 2,60 мл, 10,3 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали (19,1 мг ди-HCl соли) с помощью ВЭЖХ С18 (колонка Phenomenex Kinetex 30×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O (0,1%TFA); В: ацетонитрил (0,1% TFA), градиент: В в А от 10 до 90%) с получением указанного в названии соединения в виде желто-бежевого вещества (19,7 мг, выход 13,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 486,6;  $m/z$  по результатам анализа: 487,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH) δ 8,39 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,55-7,60 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 6,28 (д, J=6,06 Гц, 1H), 4,19-4,33 (м, 1H), 3,51-3,57 (м, 1H), 3,36 (уш д, J=12,63 Гц, 1H), 2,89-3,02 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H), 1,67-1,91 (м, 2H).

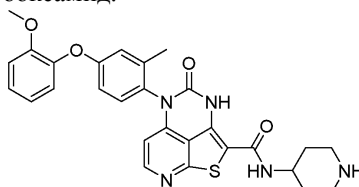
Пример 916. (E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877, с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,51-6,45 (м, 1H), 5,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 2H), 3,10-2,93 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,93-1,85 (м, 3H), 1,62-1,51 (м, 2H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,89-0,83 (м, 2H).

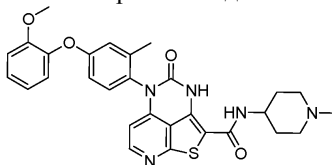
Пример 917. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G-H в примере 1, применяя 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 67) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в названии соединения в виде твердого светло-желтого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 529,6;  $m/z$  по результатам анализа: 530,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь CD<sub>3</sub>OD и ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,21-7,04 (м, 4H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 5,75 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,23-3,17 (м, 2H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 5H), 1,74-1,61 (м, 2H).

Пример 918. 5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

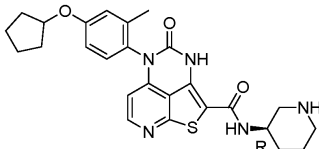


Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G-H в примере 1, применяя 5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 67) и 1-метилпиперидин-4-амин

вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ , 543,6;  $m/z$  по результатам анализа: 544,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 3H), 7,11-7,08 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 6,79-6,73 (м, 1H), 5,85 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,76-3,72 (м, 4H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,68-1,56 (м, 2H).

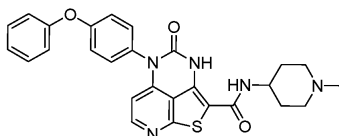
Пример 919. (R)-5-(4-(Циклопентокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н и с применением 4-(циклопентилокси)-2-метиланилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ , 491,6;  $m/z$  по результатам анализа: 492,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,33-8,26 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 6,91-6,79 (м, 2H), 6,64-6,47 (м, 1H), 5,99-5,93 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,30-4,19 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,02-2,87 (м, 3H), 2,13-2,09 (м, 3H), 1,94-1,77 (м, 9H), 1,68-1,58 (м, 3H).

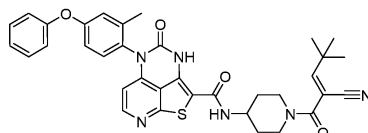
Пример 920. N-(1-Метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали посредством обработки 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58, 160 мг, 0,40 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли оксалилхлорид (100 мг, 0,80 ммоль) и 1 каплю DMF, затем перемешивали при 40°C в течение 2 ч. После концентрирования под вакуумом досуха остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли раствор 1-метилпиперидин-4-амина (90 мг, 0,80 ммоль) в DCM (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью ISCO с применением MeOH/воды в качестве элюента с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (129 мг, выход 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 500,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,24-8,20 (м, 3H), 7,50-7,31 (м, 4H), 7,19-7,09 (м, 5H), 5,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,75-3,73 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 2H).

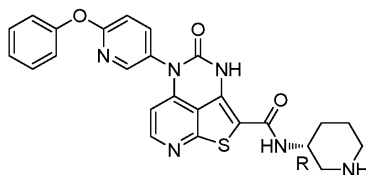
Пример 921. (E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



В круглодонную колбу добавляли 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) (100 мг, 0,18 ммоль), (E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (промежуточное соединение 44) (57 мг, 0,37 ммоль) DIEA (40 мг, 0,27 ммоль), NATU (91 мг, 0,24 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь очищали с помощью ISCO (MeOH/ $H_2O$ ) с получением указанного в названии соединения (20 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ , 634,8;  $m/z$  по результатам анализа: 635,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, смесь  $CD_3OD$  и ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 5,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 3,89-3,83 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 9H).

Пример 922. (R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиперидин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

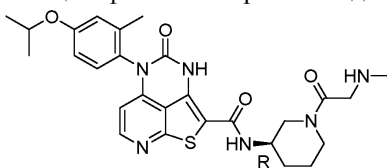


Стадия А. (R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В 2-5 мл микроволновую пробирку Biotage с мешалником добавляли 6-феноксипиридин-3-амин (182,5 мг, 0,09800 ммоль), 2-хлор-4-иодоникотинитрил (256,8 мг, 0,7260 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,7 мг, 0,021 ммоль), DPEPhos (15,6 мг, 0,0290 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (446 мг, 1,37 ммоль). Пробирку герметизировали, добавляли диоксан (1,95 мл), вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в атмосфере аргона в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали с помощью (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетида)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (2,0 мл, 0,49 М, 0,98 ммоль) с помощью шприца, вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали одной порцией твердого CDI (628 мг, 3,87 ммоль) под воздухом, повторно закрывали и вакуумировали и промывали аргоном (4×) и перемешивали при 150°C в течение 15 мин. Затем разбавляли реакционную смесь с помощью EtOAc (10 мл) и промывали 0,5 М лимонной кислоты в раствора соли (2×8 мл) и 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ~5 мл DCM и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (328,5 мг, выход 57,66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 586,67; m/z по результатам анализа: 587,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (323,5 мг, 0,551 ммоль) в диоксане (2,7 мл) обрабатывали HCl (3,97 М в диоксане, 6,90 мл, 27,4 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали (24,7 мг ди-HCl соли) с помощью ВЭЖХ C18 (колонок Phenomenex Kinetex 30×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA); В: ацетонитрил (0,1% TFA), градиент: В в А от 10 до 90%) с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (16,1 мг, выход 4,09%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 486,6; m/z по результатам анализа: 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH) δ 8,38 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86-7,96 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,14-7,23 (м, 3H), 6,29 (д, J=5,56 Гц, 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 3,51-3,57 (м, 1H), 3,36 (уш д, J=13,14 Гц, 1H), 2,94 (кв, J=11,12 Гц, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H), 1,67-1,92 (м, 2H).

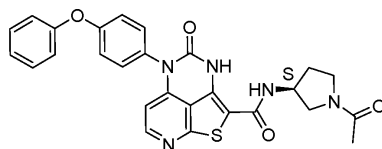
Пример 923. (R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) (200 мг, 0,43 ммоль) и 2-((трет-бутоксикарбонил)(метиламино)уксусной кислоты) (305 мг, 0,644 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (245 мг, 0,644 ммоль) и DIPEA (112 мг, 0,859 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (107 мг, выход 46,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 536,6; m/z по результатам анализа: 537,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,15-8,08 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 5,86-5,78 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,26-3,92 (м, 2H), 3,91-3,61 (м, 3H), 3,59-3,33 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 3H), 2,11-2,07 (м, 3H), 2,01-1,76 (м, 3H), 1,65-1,52 (м, 1H), 1,35-1,32 (м, 6H).

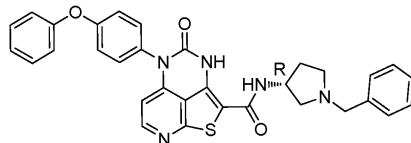
Пример 924. (S)-N-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии I в примере 1 с применением (S)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 934) и ацетил хлорида вместо проп-2-еноил хлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 514,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,09 (с, 1H), 8,34-8,28 (м, 2H), 7,53-7,32 (м, 4H), 7,24-7,00 (м, 5H), 6,12-5,96 (м, 1H), 4,50-4,37 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 2,21-1,95 (м, 2H), 1,91 (д,  $J=5,1$  Гц, 3H).

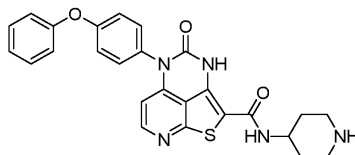
Пример 925. (R)-N-(1-Бензоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 911) (150 мг, 0,318 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) с последующим добавлением  $NaBH(AcO)_3$  (101 мг, 0,477 ммоль) и бензальдегида (51 мг, 0,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Смесь промывали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  и концентрировали, очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя водой (0,5%  $HCOOH$ )/MeOH с получением указанного в названии продукта в виде белого твердого вещества (115 мг, выход 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{27}N_5O_3S$ , 561,6;  $m/z$  по результатам анализа: 561,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,4-7,402 (м, 4H), 7,30-7,27 (м, 4H), 7,26-7,06 (м, 6H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H).

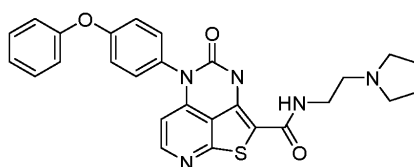
Пример 926. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору трет-бутил 4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидина-1-карбоксилата (пример 627, 3,70 г, 6,32 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TFA (106 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества серовато-белого цвета (2,90 г, выход 94,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,6;  $m/z$  по результатам анализа: 486,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,55-7,28 (м, 4H), 7,19-7,08 (м, 5H), 5,92 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H).

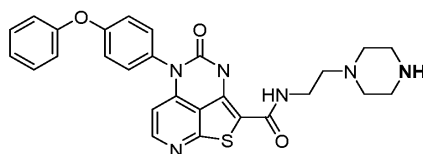
Пример 927. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии G в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ , 499,6;  $m/z$  по результатам анализа: 499,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,20-7,08 (м, 5H), 6,01 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 2,70 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 2,67-2,61 (м, 4H), 1,74-1,68 (м, 4H).

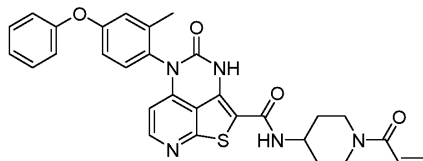
Пример 928. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-H в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58) и трет-бутил 4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{26}N_6O_3S$ , 514,6; m/z по результатам анализа: 514,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,08 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,21-7,04 (м, 5H), 5,83 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 4H), 2,58-2,49 (м, 4H).

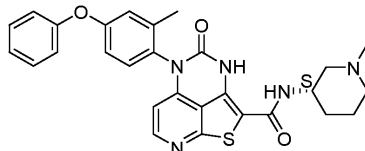
Пример 929. N-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1 стадия I пример 1 с применением 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ , 553,6; m/z по результатам соединения: 554,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,22-8,16 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,22-6,15 (м, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 5,86-5,82 (м, 1H), 5,56-5,53 (м, 1H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 2H), 1,43-1,35 (м, 2H).

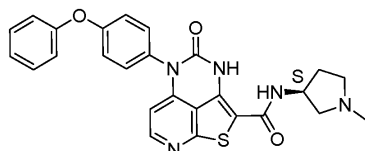
Пример 930. (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) (50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH добавляли 37% водный раствор HCHO (50 мг, 0,50 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (42 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,0 ч, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя водой (0,5% HCOOH)/MeOH с получением указанного в названии продукта в виде белого твердого вещества (42 мг, выход 81,71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ , 513,6; m/z по результатам анализа: 514,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,77 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,53 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Пример 931. (S)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

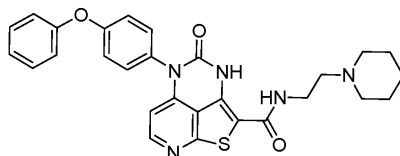


К раствору (S)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 934) (150 мг, 0,32 ммоль) в MeOH добавляли 37% водный раствор HCHO (78 мг, 0,95 ммоль) с последующим добавлением боргидрида натрия (36 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя водой (0,5% HCOOH)/MeOH с получением указанного в названии продукта в виде белого твердого вещества (147 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ , 485,6; m/z по результатам анализа: 486,2  $[M+H]^+$ .



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,37 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,49-7,31 (м, 4H), 7,20-7,09 (м, 5H), 6,02 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,26-2,12 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H).

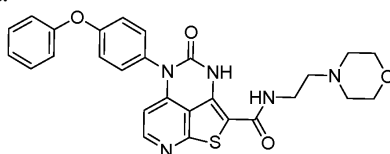
Пример 932. 4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G в примере 1, применяя 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 58) и 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амин вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 513,6;  $m/z$  по результатам анализа: 513,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,21-7,07 (м, 5H), 6,03 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,52-2,47 (м, 4H), 1,54-1,46 (м, 4H), 1,39-1,34 (м, 2H).

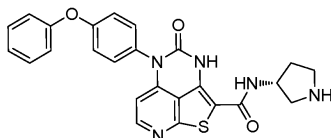
Пример 933. N-(2-Морфолиноэтил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии G в примере 1, применяя 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 58) и 2-морфолиноэтан-1-амин вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 515,6;  $m/z$  по результатам анализа: 515,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,21-7,07 (м, 5H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,56-3,53 (м, 4H), 2,45-2,42 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 4H).

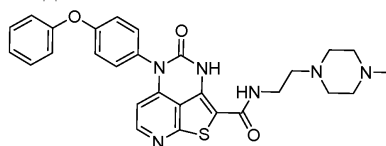
Пример 934. (S)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадиям G-H в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58) и трет-бутил (S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 471,5;  $m/z$  по результатам анализа: 472,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,78 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,50-7,27 (м, 4H), 7,19-7,09 (м, 5H), 5,93 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H).

Пример 935. N-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

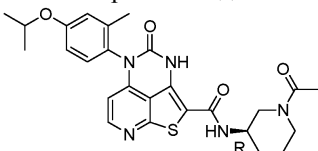


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии G в примере 1 и с применением 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 58) и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амин вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты

(промежуточное соединение 27) и трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{28}N_6O_3S$ , 528,6;  $m/z$  по результатам анализа: 528,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,27 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,50-7,35 (м, 4H), 7,29-7,03 (м, 5H), 6,02 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3,38-3,29 (д,  $J=6,0$  Гц, 4H), 2,45-2,40 (д,  $J=6,5$  Гц, 4H), 2,40-2,30 (уш, 4H), 2,16 (с, 3H).

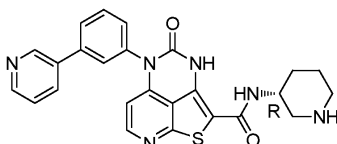
Пример 936. (R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I в примере 1, и с применением (R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70), ацетилхлорида и DMF вместо N-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил хлорида и DCM. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ , 507,6;  $m/z$  по результатам анализа: 508,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31-8,25 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,53-4,25 (м, 1H), 4,10-3,76 (м, 2H), 3,17-3,00 (м, 1H), 2,81-2,67 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 6H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,73-1,45 (м, 2H), 1,37-1,29 (м, 6H).

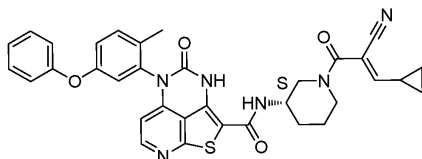
Пример 937. (R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 3-(пиридин-3-ил)анилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ , 470,5;  $m/z$  по результатам анализа: 471,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,90-8,83 (м, 1H), 8,59-8,51 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,21-8,11 (м, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 2H), 6,22 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 1H), 3,60-3,46 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,04-2,87 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,91-1,67 (м, 2H).

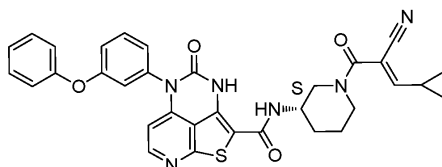
Пример 938. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 877 и с применением (S)-5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 889) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ , 618,7;  $m/z$  по результатам анализа: 619,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,05-6,98 (м, 3H), 6,56-6,44 (м, 1H), 6,06 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,25-3,91 (м, 3H), 3,25-2,94 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 2H), 1,22-1,13 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 1H), 0,91-0,76 (м, 1H).

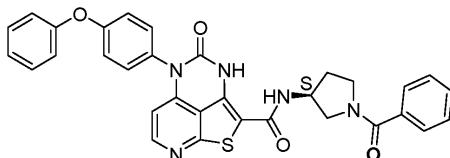
Пример 939. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением трет-бутил(S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата в примере 851 в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ , 604,7;  $m/z$  по результатам анализа: 605,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 3H), 7,09-7,03 (м, 3H), 6,53 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 6,17 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,30-3,92 (м, 3H), 3,25-2,92 (м, 2H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 2H), 1,24-1,15 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 1H), 0,90-0,79 (м, 1H).

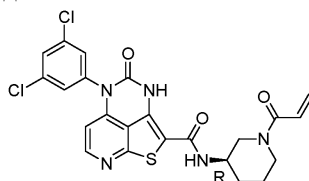
Пример 940. (S)-N-(1-бензоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии I в примере 1 с применением (S)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 934) и бензоил хлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{25}N_5O_4S$ , 575,6;  $m/z$  по результатам анализа: 576,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,42-8,20 (м, 2H), 7,60-7,34 (м, 9H), 7,25-7,03 (м, 5H), 6,05 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,56-4,34 (м, 1H), 3,83-3,63 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,25-1,87 (м, 2H).

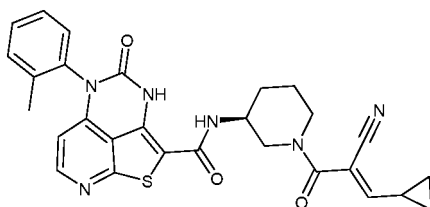
Пример 941. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3,5-дихлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 3,5-дихлоранилин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): расч. масса для  $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$ , 516,4;  $m/z$  по результатам анализа: 515,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,31 (д,  $J=15,7$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,87-7,86 (м, 1H), 7,72 (д,  $J=1,8$  Гц, 2H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,18 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6,11 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 5,69 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 4,74-4,44 (м, 1H), 4,27-3,95 (м, 2H), 3,18-3,06 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,80-1,77 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,43 (ушс, 1H).

Пример 942. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

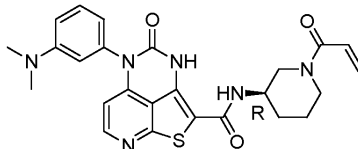


Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 886 стадии А-В, с применением трет-бутил (S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{26}N_6O_3S$ , 526,2;  $m/z$  по результатам анализа: 527,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,14 (с, 1H), 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 6,63-6,50 (м, 1H), 5,83 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,17-3,99 (м, 1H), 3,98-3,78 (м, 2H), 3,07-2,73 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,55-1,40 (м, 1H), 1,18-1,09

(м, 2H), 1,03-0,92 (м, 1H), 0,87-0, 78 (м, 1H).

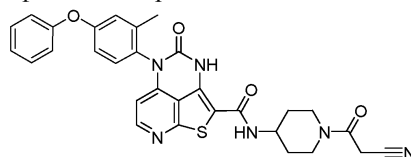
Пример 943. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(диметиламино)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного примеру 75 с применением (R)-5-(3-(диметиламино)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 943) и акриловой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{26}N_6O_3S$ , 490,6; m/z по результатам анализа: 491  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,13 (д, J=14,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,15-8,02 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 3H), 6,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,69 (дд, J=10,5, 2,0 Гц, 1H), 4,50-4,21 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,17-2,96 (м, 1H), 2,93 (с, 6H), 2,82-2,61 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,84-1,58 (м, 2H), 1,45 (ушс, 1H).

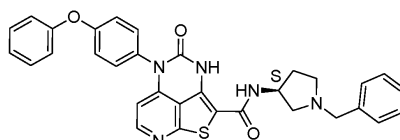
Пример 944. N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий аналогичных примеру 181 и с применением 5-(2-метил-4-(феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 865) вместо (R)-4-охо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 860) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ , 566,6; m/z по результатам анализа: 567,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,94-6,91 (м, 1H), 5,76 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,47-1,34 (м, 2H).

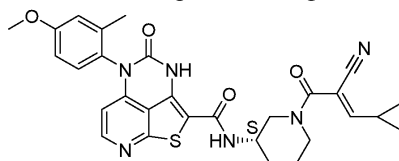
Пример 945. (S)-N-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(S)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 934) растворяли в ДСМ (30 мл) с последующим добавлением  $NaBH(AcO)_3$  и бензальдегида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Смесь промывали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  и концентрировали, очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя водой (0,5%  $HCOOH$ )/MeOH с получением указанного в названии продукта в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{27}N_5O_3S$ , 561,7; m/z по результатам анализа: 562,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,53-7,38 (м, 4H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,25-7,05 (м, 6H), 6,03 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,26 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,55-2,48 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 1H).

Пример 946. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

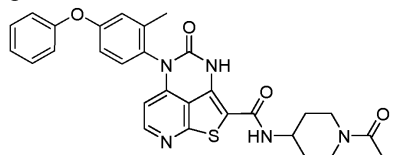


Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия G-I в примере 1 с применением 5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 55) и трет-бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27) и трет-бутил (3R,5R)-3-

амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением (E)-2-циано-3-циклопропилпроп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 17), DIEA, HATU и DMF при комнатной температуре вместо проп-2-еноилхлорида, триэтиламина и DCM на стадии I с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ , 556,6;  $m/z$  по результатам анализа: 557,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,28 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,16-8,04 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,68-6,46 (м, 1H), 5,88-5,84 (м, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,88-3,69 (м, 5H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,02-2,86 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,53-1,41 (м, 1H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,03-0,90 (уш, 1H), 0,88-0,78 (уш, 1H).

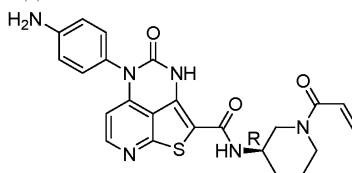
Пример 947. 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 921 и с применением проп-2-иноновой кислоты вместо гидроксипропановой кислоты с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ , 555,7;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,28 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 3H), 6,97-6,94 (м, 1H), 5,93 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 2,03-1,99 (м, 2H), 1,80-1,77 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 2H), 0,97 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H). Отсутствует 1 протонный сигнал.

Пример 948. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-аминофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

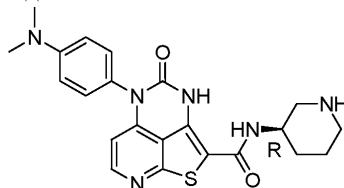


Стадия А. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-нитрофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-I в примере 1 и с применением 4-нитроанилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}N_6O_5S$ , 492,51;  $m/z$  по результатам анализа: 493,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-аминофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-нитрофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (200 мг, 0,406 ммоль) в MeOH (10 мл) в круглодонной колбе на 25 мл добавляли насыщенный раствор  $NH_4Cl$  (10 мл) и пыль Zn (0,500 г, 7,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, подвижная фаза А:  $H_2O$  (0,1% TFA (воды)), об./об.; В: ацетонитрил, В в А от 20 до 25%) с получением указанного в названии соединения (39,5 мг, выход 21,0%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{22}N_6O_3S$ , 462,5;  $m/z$  по результатам анализа: 463,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,37 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 4H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,12 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,50-4,20 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,79 (ушс, 1H), 3,16-2,96 (м, 1H), 2,83-2,62 (м, 1H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,85-1,61 (м, 2H), 1,44 (ушс, 1H).

Пример 949. (R)-5-(4-(Диметиламино)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

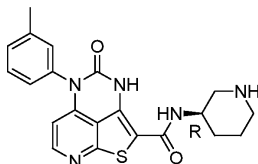


Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-нитроанилина и  $K_3PO_4$  вместо 2-метил-4-феноксанилина и  $Cs_2CO_3$

на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{24}N_6O_2S$ , 436,5; m/z по результатам анализа: 437,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,85 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,98 (с, 6H), 2,80-2,70 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H).

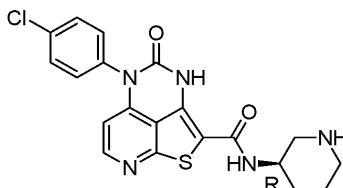
Пример 950. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(m-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением m-толуидина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{21}N_5O_2S$ , 407,5; m/z по результатам анализа: 408,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,95-1,92 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 2H).

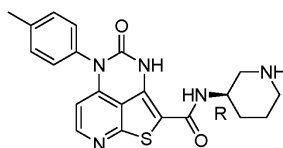
Пример 951. (R)-5-(4-Хлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-хлоранилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата и DIPEA вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}ClN_5O_2S$ , 427,9; m/z по результатам анализа 428,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,38-8,36 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,82-1,57 (м, 2H).

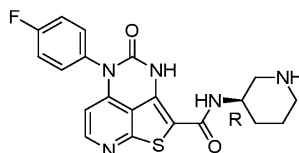
Пример 952. (R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(p-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением p-толуидина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{21}N_5O_2S$ , 407,5; m/z по результатам анализа: 407,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,85-5,82 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,86-1,83 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 2H).

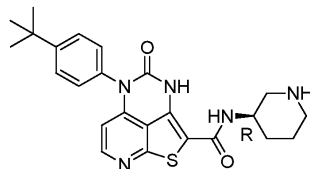
Пример 953. (R)-5-(4-Фторфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-фторанилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}FN_5O_2S$ , 411,5;  $m/z$  по результатам анализа: 411,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21-8,19 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 4H), 5,91-5,88 (м, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,79 (с, 2H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,71-1,51 (м, 2H).

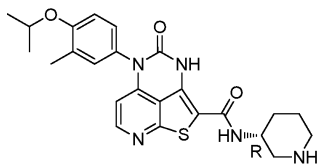
Пример 954. (R)-5-(4-(трет-Бутил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного способу 1, стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-(трет-бутил)анилина вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ , 449,6;  $m/z$  по результатам анализа: 450,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,21 (с, 1H), 9,15 (ушс, 1H), 8,99 (ушс, 1H), 8,35 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,01 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,94-2,76 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,78-1,58 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Пример 955. (R)-5-(4-(Изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Стадия А. (R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((4-изопропокси-3-метилфенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат. В микроволновую пробирку с мешальником добавляли 2-хлор-4-иодникотинитрил (1441 мг, 5,449 ммоль), 4-изопропокси-3-метиланилин (907 мг, 5,49 ммоль), DPEPhos (144 мг, 0,268 ммоль), Pd(OAc) $_2$  (58,0 мг, 0,258 ммоль) и Cs $_2$ CO $_3$  (1775 мг, 5,448 ммоль). В пробирку добавляли диоксан (10 мл) посредством шприца, смесь дегазировали под вакуумом в течение 1 мин, а затем выпускали в азот. Реакцию нагревали в микроволновой печи до температуры 150°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали (R)-трет-бутил-3-(2-меркаптоацетидамо)пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 22) (0,49 М в диоксане, 10 мл, 4,9 ммоль) посредством шприца, эвакуировали и промывали азотом и перемешивали при 150°C в течение 20 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали твердым CDI (2230 мг, 13,75 ммоль) одной порцией под воздухом, повторно герметизировали, откачивали и промывали азотом и перемешивали при 150°C в течение 20 мин. Реакция с CDI не проходила, поэтому промежуточный продукт очищали. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и отделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и высушивали объединенные органические слои над безводным MgSO $_4$ , концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в названии соединения (558 мг, выход 19,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{28}H_{37}N_5O_4S$ , 539,70;  $m/z$  по результатам анализа: 540,2  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (R)-трет-Бутил 3-(5-(4-изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат.

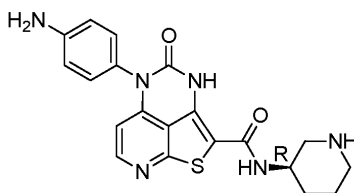
(R)-трет-Бутил-3-(3-амино-4-((4-изопропокси-3-метилфенил)амино)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (558 мг, 1,03 ммоль) добавляли в 25 мл микроволновую пробирку (Biotage) и обрабатывали с помощью Cs $_2$ CO $_3$  (589 мг, 1,81 ммоль) и CDI (360 мг, 2,22 ммоль). Смесь суспендировали в диоксане (10 мл), закрывали и нагревали при 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь обрабатывали с помощью DCM (20 мл), отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (478,1 мг, выход 81,74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{35}N_5O_5S$ , 565, 69;  $m/z$  по результатам анализа: 566,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С. (R)-5-(4-(Изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Раствор (R)-трет-бутил-3-(5-(4-изопропокси-3-метилфенил)-4-

оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (478,1 мг, 0,8450 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 4 М HCl и диоксане (10 мл, 40 ммоль). Через 30 мин при комнатной температуре на дне флакона оседал липкий осадок. Диоксан выливали и обрабатывали осадок с помощью 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, объединенные фракции концентрировали досуха, растворяли в DCM (2 мл) и осаждали с помощью 10 мл гексанов с получением белого осадка. Осадок собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением серовато-белого твердого вещества. Одну фракцию (63 мг) подвергали очистке обращенно-фазовой кислотной ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения (38,4 мг, выход 9,76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 465,6; m/z по результатам анализа: 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,55-8,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,17-8,09 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12-7,00 (с, 3H), 5,90-5,81 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,25-3,37 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,06-2,96 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,64-1,45 (м, 2H), 1,39-1,25 (д, J=5,9 Гц, 6H).

Пример 956. (R)-5-(4-Аминофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

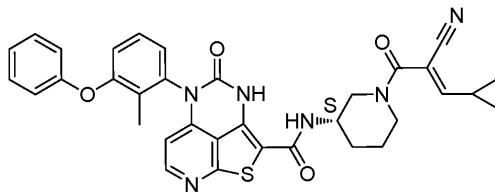


Стадия А. (R)-5-(4-Нитрофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии С-Н в примере 1 и с применением 4-нитроанилина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 438,46; m/z по результатам анализа: 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R)-5-(4-Аминофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. К раствору (R)-5-(4-нитрофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (100 мг, 0,228 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (30 мг). Реакцию перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C отфильтровывали и концентрировали фильтрат досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA (водн.)), об./об.; В: ацетонитрил, В в А от 20 до 25%) с получением указанного в названии соединения (11,1 мг, выход 12,0%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 408,5; m/z по результатам анализа: 409,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,20 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,26 (с, 2H), 6,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,20 (ушс, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,94-2,77 (м, 2H), 1,92 (ушс, 2H), 1,78-1,60 (м, 2H).

Пример 957. (S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-3-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

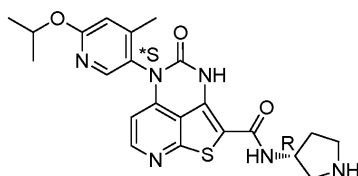


Указанное в названии соединение получали с применением способа, аналогичного примеру 75 с применением (EZ)-2-Хлор-3-циклопропил-проп-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 39) и (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 912) с получением белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 618,7; m/z по результатам анализа: 619,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,22 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 3H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 2H), 6,63-6,57 (м, 1H), 6,03 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,18-3,80 (м, 3H), 3,14-2,73 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,95-1,67 (м, 4H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,20-1,11 (м, 2H), 1,02-0,83 (м, 2H).

Пример 958. (R)-5-(\*S)-(6-Изопропокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

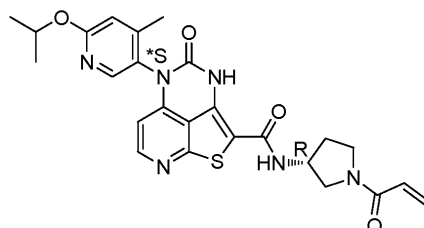




Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии А-Н (в том числе способ А хирального разделения после стадии F для получения атропоизомера \*S) в примере 1 и с применением 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина и 2-пропанола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 6-изопропокси-4-метилпиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G, и применяя TFA вместо HCl на стадии H. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 452,5; m/z по результатам анализа: 453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,71 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,01 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 3,55-3,36 (м, 6H), 3,26 (ддд, J=11,4, 8,6, 6,4 Гц, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 4H), 1,36 (дд, J=14,5, 6,1 Гц, 6H).

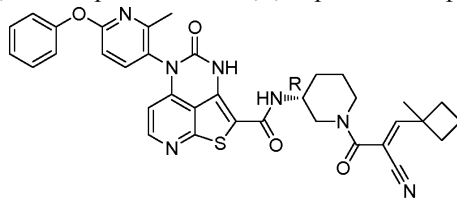
Пример 959. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)S)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1, стадия I в примере 1, с применением (R)-5-(\*)S)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 958), акрилового ангидрида и DIPEA вместо N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, проп-2-еноил хлорида и триэтиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 506,6; m/z по результатам анализа: 507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,49-6,31 (м, 2H), 6,04 (дд, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 5,70 (ддд, J=16,2, 9,1, 3,2 Гц, 1H), 5,38-5,26 (м, 1H), 4,80-4,65 (м, 1H), 4,12 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,85-3,61 (м, 3H), 2,39-2,19 (м, 2H), 2,16-1,99 (м, 5H), 1,45-1,28 (м, 6H).

Пример 960. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-(1-метилциклобутил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



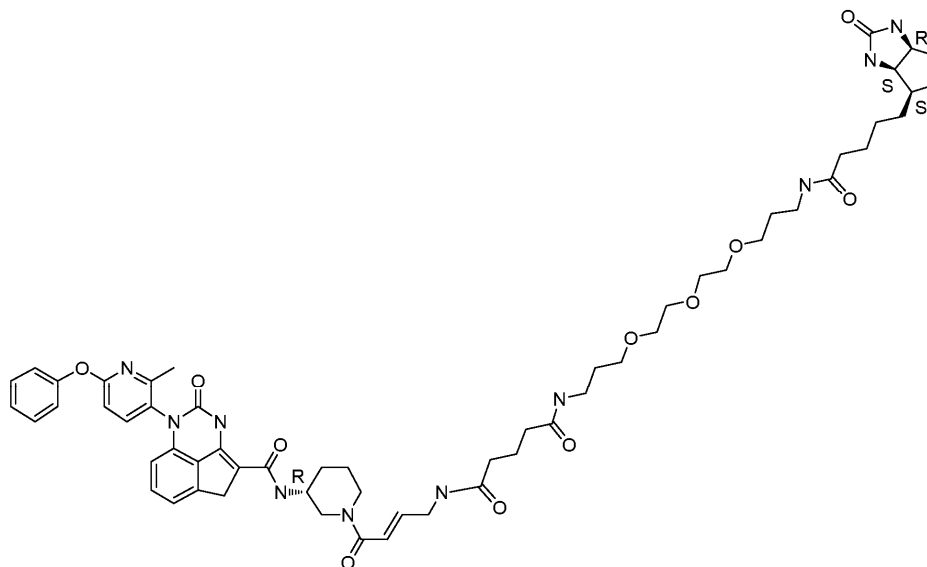
Стадия А. (R)-5-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение получали, применяя условия аналогичные описанным в способе 1, стадии А-Н в примере 1, и применяя 6-хлор-2-метил-3-нитропиридин вместо 5-фтор-2-нитротолуола на стадии А и используя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата на стадии G с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 500,57; m/z по результатам анализа: 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-(1-метилциклобутил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В круглодонную колбу добавляли (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 77, 200 мг, 0,352 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбальдегид (106 мг, 1,06 ммоль), пиперидин (0,3 мл), AcOH (0,1 мл), молекулярные сита 4Å (500 мг) и диоксан (5 мл) и перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соедине-

ния (165 мг, выход 72,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{34}H_{31}N_7O_5S$ , 649,72;  $m/z$  по результатам анализа: 650,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,25 (с, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 8,24-8,07 (м, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 3H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,11-6,06 (м, 1H), 4,88-4,52 (м, 2H), 4,45-4,01 (м, 3H), 3,97-3,79 (м, 2H), 3,19-2,98 (м, 1H), 2,96-2,61 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 3H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,74-1,48 (м, 5H).

Пример 961.  $N^1$ -((E)-4-((R)-3-(1-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидроциклопента[d]хиназолин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)- $N^5$ -(15-оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид.



Стадия А. 5,21-Диоксо-25-((3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизапентакозан-1-овая кислота. Указанное в названии соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 237 стадии А-Е в виде белого твердого вещества.

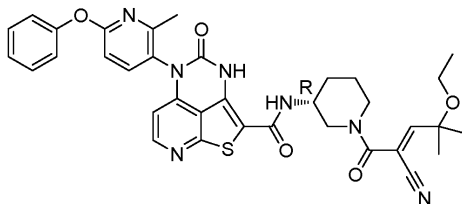
Стадия В. (R,E)-трет-Бутил (4-(3-(5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамат. Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу 1 стадии А-І в примере 1 и с применением 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина вместо метил-(2R,4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата на стадии А и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В и применяя 2-метил-6-феноксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 49) вместо 2-метил-4-феноксианилина на стадии С и с применением (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G и с применением (E)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-еновой кислоты, DMF и HATU вместо проп-2-еноилхлорида и DCM на стадии I.

Стадия С.  $N^1$ -((E)-4-((R)-3-(1-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидроциклопента[d]хиназолин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)- $N^5$ -(15-оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид. Раствор (R,E)-трет-бутил(4-(3-(5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)карбамата (900 мг, 1,32 ммоль) в 4,0 М HCl в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением продукта без Вос-защиты. Раствор 5,21-диоксо-25-((3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-10,13,16-триокса-6,20-дизапентакозан-1-овой кислоты (738 мг, 1,32 ммоль), триэтиламина (266 мг, 2,63 ммоль) и HATU (600 мг, 1,58 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, получая раствор активированного сложного эфира. Продукт без Вос-защиты растворяли в DMF (10 мл) и триэтиламине (266 мг, 2,63 ммоль) и добавляли к нему раствор активированного сложного эфира. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем ТСХ демонстрировала завершение реакции. Смесь очищали с помощью нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением указанного в названии соединения (1,1 г, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{55}H_{71}D_5N_{11}O_{11}S_2$ , 1126,35;  $m/z$  по результатам анализа: 1126,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,40-8,32 (м, 1H), 7,90-7,76 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,76-6,64 (м, 1H), 6,59-6,50 (м, 1H), 6,20-6,12 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,33-4,07 (м, 2H), 4,03-3,87 (м, 3H), 3,67-3,43 (м, 12H), 3,28-3,12 (м, 6H), 3,05-2,83 (м, 2H), 2,74-

2,63 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 5H), 2,24-2,13 (м, 4H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,80-1,50 (м, 10H), 1,48-1,35 (м, 2H).

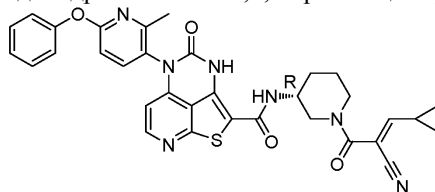
Пример 962. (R,EZ)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



К раствору (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 77) (500 мг, 0,881 ммоль), 2-этокси-2-метилпропанола (205 мг, 1,76 ммоль) и уксусной кислоты (100 мкл) в диоксане (15 мл) добавляли пиперидин (300 мкл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционная смесь концентрированного досуха и очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (86 мг, выход 14%) и в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ , 665,76; m/z по результатам анализа: 666,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36-8,26 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 3H), 6,93-6,83 (м, 2H), 6,15-6,06 (м, 1H), 4,52-3,81 (м, 3H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,28-2,74 (м, 2H), 2,28-2,18 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H), 1,47-1,32 (м, 6H), 1,27-1,12 (м, 3H).

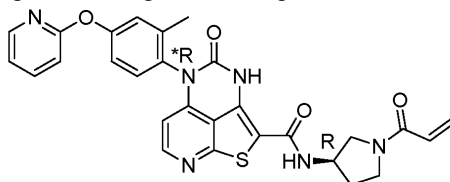
Пример 963. (R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Раствор (R)-N-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 77) (500 мг, 0,881 ммоль), циклопропанкарбальдегида (617 мг, 8,81 ммоль), уксусной кислоты (0,1 мл), пиперидина (0,3 мл) и молекулярные сита  $4\text{\AA}$  (500 мг) в диоксане (8 мл) продували  $\text{N}_2$  и затем перемешивали при  $105^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и очищали жидкость нормально-фазовой колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ) с получением указанного в названии соединения (190 мг, выход 34,8%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 619,69; m/z по результатам анализа: 620,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,51 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 3H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,79-6,62 (м, 1H), 6,05 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 4,09-3,29 (м, 4H), 2,30-2,25 (м, 3H), 2,13-1,87 (м, 3H), 1,84-1,68 (м, 2H), 1,28-1,23 (м, 2H), 1,02-0,84 (м, 2H).

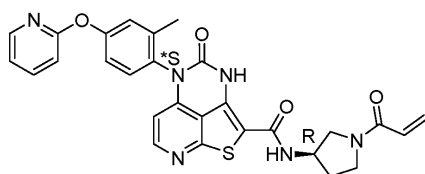
Пример 29. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 781) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм,  $250 \times 20$  мм, подвижная фаза: 80%  $\text{CO}_2$ , 20% MeOH) с получением атропоизомера \*R, с последующим применением способа 1, стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 540,6; m/z по результатам анализа: 541,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,53 (д,  $J=24,1$  Гц, 1H), 8,37 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,25 (дд,  $J=4,9$ , 2,1 Гц, 1H), 7,75 (тт,  $J=8,3$ , 1,5 Гц, 1H), 7,26-6,92 (м, 5H), 6,51-6,33 (м, 2H), 6,10 (дд,  $J=7,1$ , 4,6 Гц, 1H), 5,83-5,59 (м, 1H), 5,30 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,73 (дд,  $J=14,9$ , 8,7 Гц, 1H), 4,06-3,51 (м, 4H), 2,45-1,72 (м, 5H).

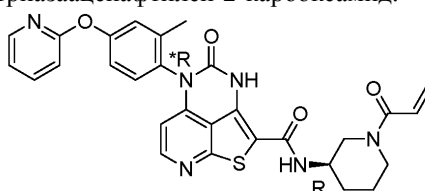
Пример 30. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 781) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH) с получением атропоизомера \*S, с последующим применением способа 1, стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 540,6; m/z по результатам анализа: 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,52 (д, J=24,8 Гц, 1H), 8,45-8,32 (м, 1H), 8,32-8,20 (м, 1H), 7,84-7,68 (м, 1H), 7,22-6,94 (м, 4H), 6,54-6,34 (м, 2H), 6,17-6,00 (м, 1H), 5,81-5,65 (м, 1H), 5,36-5,25 (м, 1H), 4,79-4,62 (м, 1H), 4,02-3,51 (м, 4H), 2,44-1,99 (м, 5H), 1,83-1,48 (м, 1H).

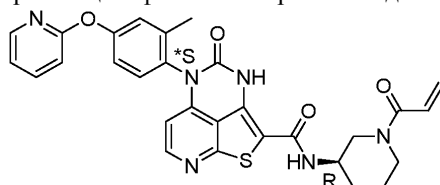
Пример 31. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 778) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% MeOH) с получением атропоизомера \*R, с последующим применением способа 1, стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,47 (с, 1H), 8,51-8,02 (м, 2H), 7,93-7,68 (м, 1H), 7,26-6,93 (м, 4H), 6,71-6,16 (м, 2H), 6,20-5,45 (м, 3H), 4,23-3,29 (м, 5H), 2,17 (с, 3H), 2,10-1,55 (м, 5H).

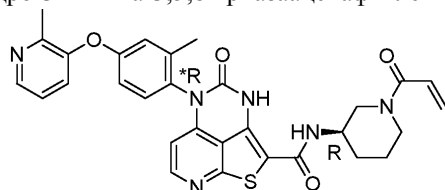
Пример 32. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 778) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% MeOH) с получением атропоизомера \*S, с последующим применением способа 1 стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 554,6; m/z по результатам анализа: 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 8,41-8,18 (м, 2H), 7,86-7,67 (м, 1H), 7,26-6,81 (м, 5H), 6,71-5,45 (м, 4H), 4,28-3,23 (м, 5H), 2,35-1,46 (м, 8H).

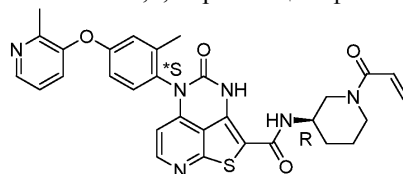
Пример 33. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 773) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% MeOH) с получением атропоизомера \*R, с последующим применением способа 1, стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 568,7; m/z по результатам анализа: 569,2 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,46-8,25 (м, 2H), 7,42-7,31 (м, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,05-6,81 (м, 2H), 6,76-6,21 (м, 3H), 6,03-5,97 (м, 1H), 5,73 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,26-3,21 (м, 5H), 2,54 (с, 3H), 2,16-1,64 (м, 7H).

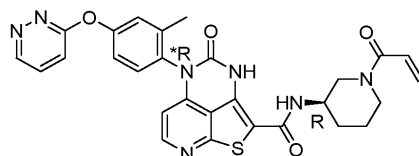
Пример 34. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( $^*S$ )-(2-метил-4-((2-метилпиперидин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((2-метилпиперидин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 773) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45%  $\text{CO}_2$ , 55% MeOH) с получением атропоизомера  $^*S$ , с последующим применением способа 1 стадии I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ , 568,7;  $m/z$  по результатам анализа: 569,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,49 (с, 1H), 8,53-8,26 (м, 2H), 7,42-7,25 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 2H), 7,03-6,86 (м, 2H), 6,72-6,23 (м, 3H), 6,09-5,69 (м, 2H), 4,27-3,24 (м, 5H), 2,54 (с, 3H), 2,22-1,62 (м, 7H).

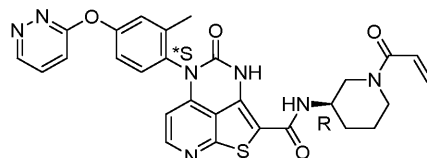
Пример 35. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5( $^*R$ )-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 784) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25% MeOH) с получением атропоизомера  $^*R$ , с последующим применением способа 1, стадия I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,49 (с, 1H), 9,09-8,92 (м, 1H), 8,48-8,29 (м, 1H), 7,70-7,49 (м, 1H), 7,38-7,22 (м, 5H), 6,76-5,49 (м, 3H), 4,26-3,22 (м, 5H), 2,20 (с, 3H), 2,16-1,64 (м, 5H).

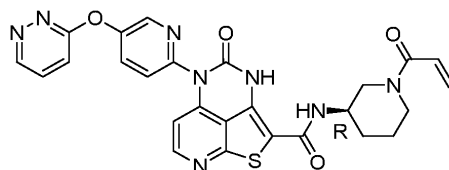
Пример 36. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5( $^*S$ )-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (пример 784) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25% MeOH) с получением атропоизомера  $^*S$ , с последующим применением способа 1 стадии I в примере 1, с получением указанного в названии соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ , 555,6;  $m/z$  по результатам анализа: 556,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,49 (с, 1H), 9,09-8,92 (м, 1H), 8,48-8,29 (м, 1H), 7,70-7,49 (м, 1H), 7,38-7,22 (м, 5H), 6,76-5,49 (м, 3H), 4,26-3,22 (м, 5H), 2,20 (с, 3H), 2,16-1,64 (м, 5H).

Пример 972. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

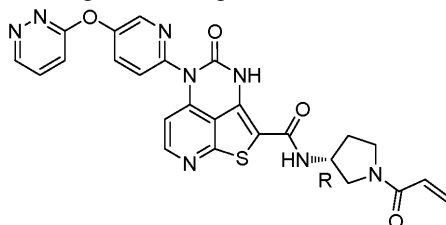


Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А, С-Г, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 6-аминопиперидин-3-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и без стадии В, и с применением 5-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-2-амина вместо 2-метил-4-

феноксанилина на стадии С и с применением (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_8O_4S$ , 542,6; m/z по результатам анализа: 543,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,02-8,94 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,04-7,95 (м, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 1H), 6,88-6,68 (м, 1H), 6,36-6,26 (м, 1H), 6,23-6,11 (м, 1H), 5,74-5,63 (м, 1H), 4,57-4,27 (м, 1H), 4,24-3,85 (м, 2H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,59-1,45 (м, 1H).

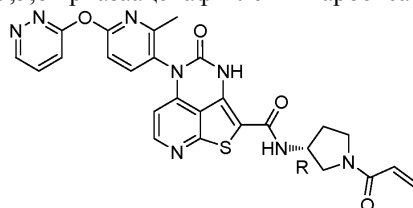
Пример 973. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с способа, аналогичного способу 1 стадии А, С-G и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 6-аминопиридин-3-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и без стадии В, и с применением 5-(пиридазин-3-илокси) пиридин-2-амина вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С и с применением 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{20}N_8O_4S$ , 528,5; m/z по результатам анализа: 529,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,31 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42-8,30 (м, 2H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 6,66-6,47 (м, 1H), 6,24-6,06 (м, 2H), 5,70-5,60 (м, 1H), 4,57-4,38 (м, 1H), 3,93-3,48 (м, 3H), 3,48-3,36 (м, 1H), 2,26-1,90 (м, 2H).

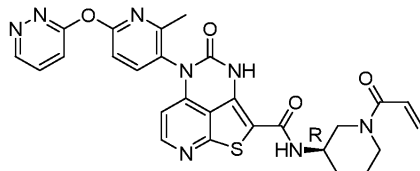
Пример 974. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу 1 стадии А-G и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 5-аминопиридин-2-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) на стадии G. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{22}N_8O_4S$ , 542,6; m/z по результатам анализа: 543,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,11-9,03 (м, 1H), 8,39-8,33 (м, 1H), 8,04-7,95 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 6,69-6,53 (м, 1H), 6,33-6,22 (м, 2H), 5,80-5,70 (м, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,06-3,73 (м, 2H), 3,70-3,51 (м, 2H), 2,37-2,10 (м, 5H).

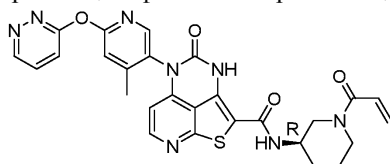
Пример 975. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-G, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 5-аминопиридин-2-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/H<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl на стадии В, и применяя 2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{24}N_8O_4S$ , 556,6; m/z по результатам анализа: 557,1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,11-9,04 (м, 1H), 8,42-8,34 (м, 1H), 8,27-8,18 (с, 1H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,28-6,14 (м, 2H), 5,80-5,67 (м, 1H), 4,63-4,26 (м, 1H), 4,22-3,89 (м, 2H), 3,25-3,09 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 3H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H).

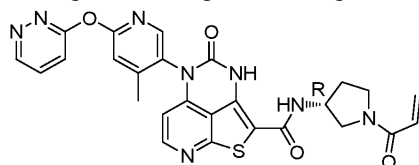
Пример 976. (R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Г, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 5-амино-4-метилпиридин-2-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C, DIPEA и MeOH вместо Fe, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  на стадии В, и применяя 4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя (R)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 15) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ , 556,6; m/z по результатам анализа: 557,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,95-8,81 (м, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,74-7,59 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,70-6,51 (м, 1H), 6,11-5,92 (м, 2H), 5,62-5,46 (м, 1H), 4,43-4,05 (м, 1H), 4,05-3,69 (м, 2H), 3,08-2,90 (м, 1H), 2,84-2,61 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 3H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,76-1,31 (м, 3H).

Пример 977. (R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Указанное в названии соединение получали с применением способа аналогичного способу 1 стадии А-Г, и с применением 3,6-дихлорпиридазина и 5-амино-4-метилпиридин-2-ола вместо 5-фтор-2-нитротолуола и фенола на стадии А, и применяя Pd/C и MeOH вместо Fe, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  на стадии В, и применяя 4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-амин вместо 2-метил-4-феноксанилина на стадии С, и применяя 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил (3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ , 542,6; m/z по результатам анализа: 543,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,89 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 1H), 7,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,53-6,31 (м, 1H), 6,16-6,00 (м, 2H), 5,62-5,52 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,90-3,26 (м, 4H), 2,24-2,04 (м, 4H), 2,02-1,84 (м, 1H).

Анализ связывания киназы ВТК LanthaScreen С помощью анализа связывания киназы ВТК LanthaScreen контролировали связывание соединения с киназным доменом нефосфорилированной ВТК (UP-ВТК) путем конкурирования с меченым флуоресцином веществом. UP-ВТК, состоящую из киназного домена нефосфорилированного белка ВТК (389-659aa), продуцировали в экспрессирующей системе на основе клетки насекомого/бакуловируса. В 384-луночном планшете инкубировали 2 нг GST-меченной ВТК человека (389-659aa) с соединением, 50 нМ меченого вещества 236 и 2 нМ антитела к GST в течение 60 мин с применением оптимизированного анализа Lanthascreen™. Через 60 мин планшеты считывали при 340 нм и 615/665 нм в Infinite F500 (Tecan). Данные анализировали с применением Xlfit™ версии 5.3 от ID Business Solutions (Guildford), встраиваемое дополнение для Microsoft Excel.  $\text{pIC}_{50}$  относится к отрицательному  $\log \text{IC}_{50}$  в молях.

Таблица 2

Пр. №	Название соединения	рІС50
		ВТК І_связывание
1	N- ((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
2	N- ((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
3	N- ((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
4	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
5	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
6	N- ((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
7	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
8	N- ((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
9	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
10	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1



11	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
12	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
13	N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
14	N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
15	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
16	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
17	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
18	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2

## 038031

19	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
20	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
21	(R,E)-N-(1-(2-циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
22	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
23	(R,E)-5-(4-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
24	(R)-5-(4-(3-(2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
25	(S,E)-N-(1-(4-Гидроксибут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
26	(R)-N-(1-(2-Хлоракрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,3

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
27	(R, E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
28	N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
29	(R, EZ)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
30	(R, E)-N-(1-(4-Гидроскибут-2-еноил) пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
31	N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
32	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
33	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5

34	N-((3S, 4R)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
35	(R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
36	N-((3S, 4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
37	N-((3S, 4R)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
38	(R, E)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
39	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
40	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6

41	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-13С-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
42	(R)-N-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
43	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
44	(S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
45	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
46	(R)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропиолоилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
47	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
48	(R)-N-(1-(2-Фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9

49	(R) -N- (1- (2-Фторакилоил) пиперидин-3-ил) -5- (*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 2
50	N- ( (3S, 4S) -1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
51	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-циклопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
52	(R) -5- (4- (2, 6-Дифторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
54	N- ( (3S, 4S) -1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
55	(R) -N- (1- (Бут-2-иноил) пиперидин-3-ил) -5- (*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 4
56	(R) -N- (1- (2- (Диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -5- (*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 4
57	(R) -5- (4- (2-Фторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8

58	N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
59	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
60	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
61	(S)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
62	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
63	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
64	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
65	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	6,6

	карбоксамид;	
66	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
67	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
68	(S)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
69	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
70	(R)-5-(4-(Бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
71	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
72	(R)-N-(1-(3-Метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
73	(R)-5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,8



## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
74	(R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
75	(R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
76	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
77	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,3-диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
78	(R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
79	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
80	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8

## 038031

81	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,6-диметил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
82	(S)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
83	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
84	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
85	(R)-Тетрагидро-2Н-пиран-3-ил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
86	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
87	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
88	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
89	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-	7,1

## 038031

	оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
90	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
91	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
92	N-(1,6-Диметилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
93	(R)-N-(1-Изопропилпирролидин-3-ил)-5-(S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
94	N-((3S,4R)-4-Фтор-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
95	(R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
96	(R)-5-(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
97	N-(1-Дианоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	6,9

	карбоксамид;	
98	(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
99	(R)-N-(1-(3-Гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
100	(R,E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
101	(R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
102	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
103	N-(1,6-Диметилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
104	(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7

105	(R, E)-N-(1-(Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
106	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метиламино)пропаноил) пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
107	(R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
108	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
109	N-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
110	(R)-N-(1-13С-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
111	N-((R)-1-((R)-2-Амино-3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
112	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(*R)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9

113	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
114	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
115	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
116	(R,Z)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
117	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
118	(R)-N-(1-Изопропилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
119	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-этил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
120	N-((R)-1-((S)-2-Амино-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-	7,1

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
121	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
122	N-(R)-1-(S)-2-Гидрокси-3-метоксипропаноил пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
123	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
124	(R)-N-(1-(2-Гидроксиацетил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
125	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(R)-1-(S)-1-метилпирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
126	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
127	(R)-5-(S)-2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3

128	(R)-5-(3-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-гидроксипропаноил) пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
129	N-(4-Метил-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
130	(R)-N-(1-(3-(Диметиламино) пропаноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
131	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
132	N-((3S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
133	(R)-5-(2-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
134	(R,2)-N-(1-(2-Циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
135	(R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,2



## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
136	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
137	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
138	N-((3R,5R)-5-Фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
139	N-((3S,4S)-4-Гидрокси-1-(3-метоксипропаноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
140	(R)-N-(1-(2-Циано-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
141	(R)-N-(1-Этилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
142	N-((R)-1-((S)-2,3-Диметоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2

143	N-((R)-1-((R)-2-Гидрокси-3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
144	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(трифторметил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
145	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-1-метилпирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
146	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
147	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
148	(R)-5-(2-Метил-4-(о-толилокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
149	(R)-N-(1-Циклопропилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
150	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-	6,9

	феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
151	(R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
152	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
153	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
154	N-((3S,4R)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
155	N-((3R)-1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
156	N-((R)-1-((S)-3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
157	(R)-5-(4-(2-Этоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6

158	N-((3R)-1-(3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
159	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
160	N-((3R,5R)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
161	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропиололипиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
162	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
163	(R)-N-(1-(3-Аминопропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
164	N-((3R,5S)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
165	N-(1,3-Диметилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6

166	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(2-оксопиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
167	N-((3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
168	N-((3R,5R)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
169	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*R)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
170	(R)-5-(4-(2-Этилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
171	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(хинуклидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
172	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
173	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((6R)-6-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8

## 038031

174	(R)-N-(5,5-Дифторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
175	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
176	13С-(R, Z)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
177	13С-(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
178	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(циклогексилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
179	N-((3R, 5R)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
180	(R)-5-(R)-N-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
181	(R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,1

	триазааценафтилен-2- карбоксаид;	
182	(R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	6,7
183	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	7,5
184	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	7,4
185	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	7,5
186	N-((3S,4S)-4-Фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	6,8
187	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	6,7
188	(R)-N-(1-(3-Метокси-2,2-диметилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксаид;	6,7

189	N- (1-Цианоазепан-4-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
190	N- ((R) -1- ((R) -2, 3-Диметоксипропаноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
191	5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ((R) -1- ((R) -пирролидин-3-карбонил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 1
192	N- (4- (Гидроксиметил) тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
193	(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (4-этокси -2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
194	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-фторфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9
195	(R, Z) -N- (1- (4-Амино-2-циано-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1 -тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 4
196	(R, E) -N- (1- (3- (1-Аминоциклопропил) -2-цианоакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-	6, 8



	дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
197	N-((3R,5S)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
198	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
199	(R,E)-N-(1-(3-Циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
200	N-((3S,4R)-4-Гидроски-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
201	(R)-5-(4-(2-Циклопропилфеноксид)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
202	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
203	N-(1,2-Диметилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5

## 038031

204	(R)-N-(1-Метакрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
205	N-(1-(Циклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
206	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
207	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
208	N-((3S,4R)-4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
209	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
210	(R)-5-(2-Метил-4-(m-толиокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
211	N-((3S,4R)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7

212	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
213	(R)-N-(1-Циклопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
214	(R)-5-(4-(3-Фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
215	(R)-5-(2-Фтор-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
216	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
217	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(2-(2-оксомидазолидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
218	N-((3S,4S)-4-Фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
219	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9

220	(R) -5- (4- (2-Гидроксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
221	(R, E) -N- (1- (3-Этоксиакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9
222	(R) -5- (2-Фтор-6-метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
223	(R) -5- (4- (2-Изопропилфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
224	N- ( (3R, 5R) -5-Метоксипиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
225	(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (3-метилбут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
226	(R) -5- (4- (3- (Метоксиметил) фенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
227	(R) -5- (2-Метил-4- (2- (трифторметокси) фенокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5

228	(R, Z) -N- (1- (3-Циклопропил-2-фторакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
229	(E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) азетидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
230	N- (1-Циклопропилазетидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
231	(R, EZ) -N- (1- (2-Циано-3-метоксиакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
233	(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 2
234	(R, EZ) -N- (1- (2-Циано-4- ( (2-метоксиэтил) амино) -4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 2
235	(R) -5- (2, 6-Дифтор-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0

236	N- ((3S, 4S)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
237	N1- ((E)-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS, 4R, 6aR)-2-оксотексагидро-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамида;	6,9
238	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
239	(R, E)-5-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
240	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)азетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
241	N- ((3S, 4R)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
242	(R)-5-(2-Метил-4-(2-(трифторметил)феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7

243	N-((3S,4S)-4-Гидроски-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
244	N-((3S,4S)-4-Метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
245	N-((3S,4S)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
246	N-(1-(3-Метоксипропаноил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
247	(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
248	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
249	(S)-5-(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
250	(R)-5-(4-(Циклотексокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4

## 038031

251	N- (1-Этилазетидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
252	N- (Азетидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
253	(R) -5- (*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) - N- (1- (2- (метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
254	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
255	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-фторфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
256	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-хлорфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
257	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
258	5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2-метилпиперидин-4-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
259	N- ( (3R,5R) -5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-	6,5



	3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
260	(R)-N-(1-(2-хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
261	(R, Z)-N-(1-(2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
262	N-(1-Метил-5-оксопирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
263	(R)-N-(1-(2-фтор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
264	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пентафтортио)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
265	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
266	N-( (3R, 5S)-5-Гидрокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 3

267	(S)-5-(R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
268	N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
269	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
270	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
271	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(п-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
272	(R)-N-(5,5-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
273	N-(1-Изопропилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
274	(R,E)-N-(1-(4,4-Диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3

## 038031

275	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолиноэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
276	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
277	(R,Z)-N-(1-(2-Хлорбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
278	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
279	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(m-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
280	(R)-5-(4-Хлор-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
281	(R)-5-(2,3-Диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
282	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2

283	(R) - 5- (4- (2-Изопропоксифенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
284	(R) - 5- (4-Циклобутокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
285	(R) - 5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1-метилпирролидин-2-ил) метил -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
286	(R) - 5- (4- (3,5-Дифторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
287	(R) -N- (1- (2-(Диметиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -5- (*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
288	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3- (трифторметил) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
289	(S) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
290	(R) - 5- (2-Метил-4- (п-толиокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2

291	(S) - 5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (3-метилморфолино) этил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
292	(R, E) -5- (*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (метиламино) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
293	(R) -5- (2-Метил-4- (пиридин-3-илокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
294	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (3-хлорфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
295	(R) -5- (4- (4-Фторфенокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
296	(R) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (3-метилморфолино) этил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
297	(R) -5- (4- (Циклопентилокси) -2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
298	5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (2- (1-метилпирролидин-2-ил) этил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1

## 038031

299	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
300	(R)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
301	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
302	(R)-5-(4-(2,4-Дифторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
303	(R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
304	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2,4-диметилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
305	(R)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
306	(R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
307	(R)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,0

## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
308	(S)-5-(5-Фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
309	(S)-N-(1-Бензил-2-оксоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
310	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
311	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
312	N-((3R,5S)-5-Метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
313	(R,EZ)-N-(1-(3-Циклопропил-2-(трифторметил) акрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
314	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9

315	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
317	(R)-5-(2,6-Диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
318	(R)-N-(1-(3-Гидроксипропаниол)пиперидин-3-ил)-5-(R)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
320	(R)-N-(1-Этилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
321	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
322	(R)-5-(4-Циклопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
323	(S)-5-(R)-2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
324	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7



325	(R) - 5- (*R) - (2-Метил-4-феноксифенил) - 4-оксо-N- (1-пропионилпирролидин-3-ил) - 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 7
326	(R) - 5- (4- (2-Карбамоилфенокси) - 2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) - 4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 7
328	(R) - 6-Метил-4-оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пиперидин-3-ил) - 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 7
329	(R) -N- (1-Цианопиперидин-3-ил) -5- (*R) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 7
330	(R) - 5- (3, 5-Дихлорпентил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) - 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
331	(R) -N-Метил-5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- (пирролидин-3-ил) - 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 5
332	(R) - 5- (4-Изопропокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) - 4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 5
333	(R) - 5- (4-Этокси-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) - 4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 5
334	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4- (трет-бутил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-	5, 5

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
336	(R)-5-(3-Хлорофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
337	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
338	(R)-N-Метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
339	(S)-5-(R)-2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
340	(R)-5-(4-Метокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,3
341	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,2
342	(R)-5-(4-Метоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,2
343	(R)-5-(R)-2-Метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	5,3

## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
344	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,0
345	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
346	(R)-5-(3,4-Дихлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
347	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
348	(R)-4-Оксо-5-фенил-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
349	(R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
350	(R)-5-(4-Метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
351	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-метил-6-феноксипиридазин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5

## 038031

352	(R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(o-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
353	(R)-5-(*R)-(5-Хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 8
354	(R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-4-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
356	(R)-5-(3-(Диметиламино)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
357	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-изопропил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
358	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 2
359	(R)-5-(2-Метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
360	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
361	(R)-5-Изопропил-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5

362	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
363	(R)-N-(1-(3-Метокси-3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
364	(R,Z)-N-(1-(3-Ацетамидоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
365	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
366	(R)-N-(1-(2-Хлоракрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
367	(R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
368	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6

369	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
370	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-тридегтерометилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
371	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
372	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
373	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
374	(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
375	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадгтерофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
376	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадгтерофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,8

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
377	(R, E) -5- (2-Метил-4-феноксифенил) -N- (1- (4- (метиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
378	(R, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтериофенокси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
379	(R) -N- (1-Цианопиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтерофенокси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
380	(R) -5- (2-Метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтериофенокси) фенил) -N- (1- (тридейтериометил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
381	(R) -5- (2-Метил-4- (2, 3, 4, 5, 6-пентадейтериофенокси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 1
382	(R, E) -N- (1- (4-Аминобут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3

383	(R, E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамидо)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
384	(R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
385	(R,E)-N-(1-(2-Цианобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
386	N-((R)-1-((S)-Азетидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
387	(R,E)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(R)-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
388	(R,Z)-N-(1-(2-Фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
389	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(пирролидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0



390	(R)-2-((1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;	6,9
391	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
392	(R)-N-(1-(2-Аминоацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
393	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(2-(пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
394	(R)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
395	(R)-N-(1-(2-Хлорацетил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
396	(R)-N-(1-(2-Хлорацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
397	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4

398	(R, E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
399	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
400	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
401	(R, E)-N-(1-(3-Циклопропил-2-метилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
402	(R, EZ)-N-(1-(2-Хлор-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
403	(R, E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-морфолинобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
404	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
405	(R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	5,5

## 038031

	карбоксамид;	
406	(R)-5-(4-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,2
407	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(тиофен-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,1
408	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксibenзил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,1
409	(R)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксibenзил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,0
410	(R)-5-(Бензо [b] тиофен-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,0
411	(R)-N-(1-Метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксibenзил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
412	(R)-4-Оксо-5-(4-феноксibenзил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
413	(R)-5-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	5,6

## 038031

	карбоксамид;	
414	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
415	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,2
416	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
417	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
418	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
419	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(нафталин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
420	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
421	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9

## 038031

422	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
423	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
424	(R)-N-(1-(2-Диметиламиноацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
425	(R)-N-(1-(2-(Диметиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
426	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
427	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
428	(R)-5-(бензо[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
429	(R)-5-(Нафтален-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5

## 038031

430	(R)-5-(4-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
431	(R)-5-(1-Бензил-1H-пиразол-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
432	5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*S)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
433	5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*S)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,4
434	5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*R)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
435	5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((4*R)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
436	N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
437	N-(4-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8

438	(R)-N-(1-(2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
439	(R)-N-(1-(2-Хлор-3-метилбутил-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
440	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
441	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
442	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-5-(*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
443	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
444	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
445	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-изопропил-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7

## 038031

446	(R) -5- (4-Изопропил-2-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 8
447	(R) -5- (4-Изопропил-2-метилфенил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
450	(R, *E) -N- (1- (2-Циано-4-метокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (*S) - (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 6
452	N- ( (1-Акрилоилпирролидин-3-ил) метил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
453	4-оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пирролидин-3-ил-метил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
454	(R) -N- (1- (1Н-Имидазол-1-карбонил) пиперидин-3-ил) -5- (2, 2-дифторобензо [d] [1, 3] диоксил-5-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
455	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-метокси-3- (трифторметил) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
456	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (4-циклобутокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 7



457	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклобутоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
458	4-Оксо-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
459	(R)-5-(4-Метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
460	(R)-5-(3-Хлор-4-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,3
461	(R)-5-(4-Метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,0
462	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
463	N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
464	N-((3S,4S)-4-Гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8

465	(R)-5-(3-Бензилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
466	(R)-4-Оксо-5-(3-Феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
467	N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
468	N-((3R,5S)-5-Метоксипиперидин-3-ил)-5-(*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
469	(*S)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
470	(*S)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,6
471	(*R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
472	(*R)-5-(*R)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
473	(R,*E)-N-(1-(Бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-	5,9

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
474	(R, *E)-N-(1-(Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *R) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
475	(R, *Z)-N-(1-(Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *R) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
476	(R, *Z)-N-(1-(Бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *S) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
477	(R, *Z)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *S) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
478	(R, *E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *S) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
479	(R, *Z)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *R) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
480	(R, *E)-N-(1-(2-Циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-( *R) (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2

481	N-((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-метоксиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
482	N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-метоксиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
483	N-((3R, 5R)-1-Акрилоил-5-гидроксиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,4
484	N-((3R, 5S)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
485	N-(4-Циано-1,4-оксазепан-6-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
486	N-((3S, 4S)-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
487	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4-(4-метилоксетан-2-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6

488	(R, E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
489	N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
490	N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
491	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
492	(R, E)-5-(*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
493	(R)-5-(*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
494	(R)-5-(*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0

495	(R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
496	N-(1-Акрилоилазетидин-3-ил)-5-(*)S-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
497	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
498	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
499	N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
500	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
501	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*)S-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
502	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(*)S-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9

503	(R, E)-N-(1-(4-Гидроксипут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
504	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
505	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
506	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
507	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
508	N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
509	(R, EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
510	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0

## 038031

511	(R, E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
512	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
513	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
514	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
515	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
516	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-бензилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
517	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
518	(S)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6



## 038031

519	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклогексифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
520	(R,E)-N-(1-(4-Аминобут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
521	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
522	(R,E)-N-(1-(4-Гидроскибут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
523	N-((3S,4S)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
524	5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((S)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
525	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
526	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,6

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
527	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
528	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
529	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
530	(R)-5-(*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
531	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
532	(R, E)-5-(*)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонамидо)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
533	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-пропилфенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5

534	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
535	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-трилейтерометилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
536	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
537	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
538	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
539	(R)-N-(1-(Этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
540	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
541	(R, E)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(диметиламинобут)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2

542	(R)-N-(1-Изопропилпиперидин-3-ил)-5-( <i>S</i> )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
543	N-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-Акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
544	( <i>S</i> )-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;	7,0
545	(R)-1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;	6,9
546	(R)-N-(1-(2-Метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
547	N-((R)-1-(( <i>S</i> )-3-Гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
548	N-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-Акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
549	(R, <i>Z</i> )-N-(1-(4-Амино-2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2

550	(R, Z) -N- (1- (4-Амино-2-хлорбут-2-еноил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
551	(R) -5- ([1, 1'-Бифенил]-3-ил) -N- (1- (2-(метиламино) ацетил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
552	(R) -5- ([1, 1'-Бифенил]-3-ил) -N- (1-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
553	(R) -5- (3'-Метил- [1, 1'-бифенил]-3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
554	(R) -5- (2'-Метил- [1, 1'-бифенил]-3-ил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
555	5- (*S) - (2-Метил-4-феноксифенил) -4-оксо-N- ((R) -1- ((E) -4- ((4aR, 7aS) -тетрагидро-2Н-[1, 4] диоксино [2, 3-с] пиррол-6 (3Н) -ил) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8, 1
556	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (2-феноксипиримидин-5-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
557	N- ((3R, 5R) -1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-	7, 3

	дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
558	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 7
559	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8, 2
560	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(циклогексилокси) фенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 6
561	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопентилокси) фенил-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
562	(R, E)-N-(1-(4-(Диметиламино) бут-2-еноил) пирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
563	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1, 1'-бифенил]-3-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
564	N-(R)-1-(R)-3-Гидрокси-2-метилпропаноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 2

565	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
566	(R)-5-(3-Ацетилфенил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
567	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
568	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
569	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
570	(R,E)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
571	N-((R)-1-((R)-3-Метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
572	(R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1

573	(R, E) -5- ([1, 1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
574	N-(дис)-1-Акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
575	(R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
576	(R)-N-(1-(2-Метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 3
577	(R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 2
578	4-Оксо-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9
579	N-((3S, 4S)-4-Фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9
580	(R)-5-(4'-Метил-[1, 1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9



581	(R)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
582	(R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
583	(R)-5-(3-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
584	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
585	(R)-4-Оксо-5-(2-фенилпиперидин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
586	N-((3R,5R)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 6
587	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 5
588	N-((3S,4S)-4-Метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
589	N-((3R,5R)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-	8, 1

	3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
590	(R, E)-N-(1-(4-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
591	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклобутилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
592	(R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
593	(R)-N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
594	N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
595	(R)-5-(3-Метил-5-феноксипиперидин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
596	(E)-N-(1-(4-Гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
597	N-(1-(3-Метоксипропаноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,9

## 038031

	триазааценафтилен-2- карбоксамид;	
598	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-3-амино-4-(3-циклобутоксифенил)амино тиено [2,3-b] пиридин-2-карбоксамид;	6,5
599	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
600	2-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;	6,5
601	(R)-5-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
602	(R)-4-Оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
603	(R)-5-(3-Циклобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
604	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
605	(R)-5-(4-Циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3

## 038031

606	2-((1-Акрилоилпиперидин-4-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;	6,2
607	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
608	5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
609	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
610	(R)-4-Оксо-5-(4-фенилпиперидин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
611	(3R,5R)-трет-Бутил-3-гидрокси-5-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	6,2
612	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
613	(R)-5-(3-(Циклопентилокси)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1

614	N- (3S, 4R) -1-Акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
615	N- (транс-3-Гидрокси-пиперидин-4-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
616	(R) -5- (3- (Циклогексилокси) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
617	транс-трет-Бутил 3-гидрокси-4- (4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;	6,0
618	(R) -4-Оксо-5- (5-фенилпиперидин-3-ил) -N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
619	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метоксипиримидин-5-ил) -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
620	(R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3- (трифторметокси) фенил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
621	(R) -5- (3-Циклобутоксифенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6

622	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
623	(R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
624	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*R)-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
625	(3S,4S)-трет-Бутил 3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	5,9
626	(R)-5-(4-Циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
627	трет-Бутил 4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	5,9
628	(R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	5,8
629	(R)-5-(3-Циклогексилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
630	(R)-5-(3-Изопропилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	5,9

## 038031

	карбоксамид;	
631	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
632	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
633	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
634	(R)-5-(2-Циклобутилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
635	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
636	(R)-5-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
637	(R)-5-(3-Изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
638	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	5,7

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
639	(3S, 4S)-трет-Бутил 3-метокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;	5, 7
640	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
641	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
642	(R)-5-(4-Гидроксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 3
643	(R)-5-(3-Ацетилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
644	(R)-5-(5-Изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
645	(R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
646	(R)-5-(3-(трет-Бутил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5



647	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
648	(R)-трет-Бутил 3-(5-(3-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5
649	(R)-трет-Бутил 3-(5-(3-ацетилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5
650	(R)-5-(4-(трет-Бутилсульфонил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
651	(R)-трет-Бутил 3-(5-(4-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4-охо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5
652	(R)-трет-Бутил 3-(5-(4-(трет-бутокси)фенил)-4-охо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5
653	(R)-трет-Бутил 3-(5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5
654	(R)-трет-Бутил 3-(5-(6-циклобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;	< 5

655	N-((3R,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
656	(R)-5-(3-Метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
657	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
658	N-((3R,4R)-4-Гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
659	N-(цис-3-Гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
661	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,3
662	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
663	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
664	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,6

## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
665	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
666	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
667	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
668	N-(цис-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-(*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
669	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
670	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
671	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
672	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6

673	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
674	N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
675	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
676	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
677	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклогексилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
678	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
679	N-((3R,5S)-1-Акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
680	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3

## 038031

681	N-((R)-1-((E)-3-((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
682	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-((S)-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
683	N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
684	5-((S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
685	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
686	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
687	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-3-пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5

688	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
689	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
690	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
691	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*R)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
692	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклопентилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
693	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(циклопентилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
694	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
695	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-метил-2-фенилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
696	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропоксиэтокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,9

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
697	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
698	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
699	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
700	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)- (6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
701	(R)-5-( [2,3'-Випридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
702	(R)-5-(S)- (4-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
703	(R,E)-5-(3-Хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
704	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,6

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
705	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-изопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
706	(R)-5-(2',3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
707	N-((1RS,2RS)-2-аминоциклопентил)-5-(S)-4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
708	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
709	(R)-5-(2,2'-Бипиридин)-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
710	(R)-5-(2',3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
711	(R)-5-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
713	(R)-5-(S)-2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6



714	(R)-N-(1-(Метилглицил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
715	(R)-5-(*S)-(4-Метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
716	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
717	(R)-5-(*S)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
718	N-((3S,4R)-1-Акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
719	(R)-4-Оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
720	(R)-5-(2-Циклопентилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
721	(R)-5-(3-Изобутилпентил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2

722	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> R)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
723	(R)-4-Оксо-5-(6-Фенилпиримидин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
724	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> R)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
725	(R)-5-(4-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
726	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
727	(R)-5-(2-Изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
728	(R)-5-( <sup>*</sup> R)-(2-Метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
729	(R)-5-(5-Метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
730	(R)-5-(4-(2-Изопропоксиэтокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	< 6

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
731	(R)-5-(2-Циклогексипиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
732	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
733	(R)-5-(3-Метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
734	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
735	(R)-5-(2-Метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
736	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
737	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
738	(R)-4-Оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6

## 038031

739	(R)-трет-Бутил 3-(4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) фенил) 4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;	< 6
740	(R)-4-Оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
741	(R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,9
742	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси) фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,8
743	(R)-трет-Бутил 3-(5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо) пиперидин-1-карбоксилат;	5,8
744	(R)-5-(6-Циклобутоксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5,7
745	N-((3*S,4*R)-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-(*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
746	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	8,1

## 038031

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
747	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
748	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
749	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
750	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изобутилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
751	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
752	N-(( <sup>*</sup> 3R, <sup>*</sup> 4S)-4-Акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
753	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-( <sup>*</sup> S)-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
754	(R)-5-(4-Изобутилпентил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	< 6

	карбоксамид;	
755	(R)-4-Оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
756	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(R)-6-изобутил-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
757	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-6-изопропокси-2-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
759	(R)-5-(S)-6-Изобутоксид-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 7
760	(R)-5-(R)-6-Изобутоксид-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
761	(R)-5-(S)-6-(Циклопентилокси)-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 1
762	(R)-5-(R)-6-(Циклопентилокси)-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6

## 038031

764	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
765	(R)-5-(*S)-(6-Изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
766	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
767	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*R)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
768	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*S)-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,2
769	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*R)-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
770	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
771	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	7,4

## 038031

	триазааценафтилен-2- карбоксамид;	
772	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
773	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
774	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;	7,9
775	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;	7,5
776	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*(S)-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
777	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-(2-фтоксифенокси)пиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;	8,3
778	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил -4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0



## 038031

779	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-( <i>S</i> )-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
780	N1-(15-Оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксогексагидро-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)-N5-((E)-4-оксо-4-(3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)глутарамид;	6,3
781	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
782	(R,EZ)-N-(1-(2-Циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-( <i>S</i> )-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
783	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
784	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
785	N-((R)-1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	7,1

	карбоксамид;	
786	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((5-метилпиперидин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
787	N-((R)-1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
788	1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид;	6,7
789	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)- (6-изопропокси-4-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,1
790	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
791	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
792	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)- (6-изобутил-2-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
793	(R)-5-(S)- (2-Метил-6-феноксипиперидин-3-ил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	6,8

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
794	(R)-5-(*S)-(6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
795	(S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,4
796	2-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;	6,3
797	(R)-5-(*S)-(6-(Циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
798	(R)-5-(*S)-(6-Изобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
799	(R)-5-(2-Метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
800	(R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2

801	(E)-1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;	6, 2
802	1-Циано-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;	6, 1
803	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
804	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
805	N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)-1-пропионилпиперидин-4-карбоксамид;	6, 0
806	(R)-5-(*)-(6-Изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
807	(R)-4-Оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
808	(R)-N-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6

809	(R) - 5- (2-Метил-4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4-оксо-N- (1-пропионилпиперидин-3-ил) 4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
810	(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-4-пиридазин-3-илокси) фенил -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
811	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;	< 6
812	(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (4- (пиридазин-3-илокси) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2- карбоксамид;	< 6
813	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (*S) - (2-метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
814	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (*R) - (2-метил-4- ( (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) окси) фенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
815	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (*R) - (6-изобутил-2-метилпиперидин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
816	(E) -1- (2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) -N- (5- (2-метил-4-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-	6, 0

	карбоксамид;	
817	1-(2-Цианоацетил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;	6,0
818	N-(5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)-1-пропионилпиперидин-3-карбоксамид;	5,9
819	1-(2-Цианоацетил)-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;	5,9
820	1-Акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;	5,9
821	1-Этил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;	5,8
822	1-Циано-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид;	5,8
823	1-Метил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил) пиперидин-3-карбоксамид;	5,5
834	(R)-5-(*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-	8,0

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
835	(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(4-(трифторметил) пиридин-2-ил) карбамоил) фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	8,0
836	(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-(4-(трифторметил) пиридин-2-ил) карбамоил) фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
837	(R)-N-(1-цианопирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
838	(R)-N-(1-(2-цианоацетил) пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
839	(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,9
840	(R, E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,8
841	(R)-N-(1-(3-метоксипропаноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-	7,7

	дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
842	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,7
843	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
844	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
845	(R, E)-5-(S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
846	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
847	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
848	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((R)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6



849	N-((R)-1-((R)-Азетидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
850	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,6
851	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
852	(R)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
853	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((R)-1-((S)-2-(метиламино)пропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
854	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(o-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
855	5-(4-(3-((2-Цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5

856	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифеноксид)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
857	5-(4-(3-(2-Цианофеноксид)метил)феноксид)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
858	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,5
859	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
860	(R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,4
861	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(2-цианофеноксид)метил)феноксид)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
862	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3

## 038031

863	(S)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
864	(S)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
865	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
866	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
867	(R,E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
868	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
869	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
870	5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3

## 038031

871	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,3
872	N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
873	(R)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,9
874	(R)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
875	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-5-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,2
876	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
877	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
878	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1

	триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
879	(S)-N-(1-Формилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
880	(R,E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
881	(R)-N-(1-Акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,1
882	N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
883	N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
884	N-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
885	(R)-N-(1-Формилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7,0
886	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(o-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-	7,0

	тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
887	(S)-N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
888	(R)-N-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
889	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
890	N-(1-Цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
891	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
892	(S)-N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
893	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-пирролидин-2-карбонил)пиперидин-3-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тия-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
894	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-	7, 0

	1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
895	(S, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(4-(трифторметил) пиридин-2-ил) карбамоил) фенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 0
896	(E)-N-(1-(2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 9
897	(E)-N-(1-(2-Циано-4, 4-диметилпент-2-еноил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
898	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
899	(S, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
900	(R, E)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(4-(пиперидин-1-ил) бут-2-еноил) пиперидин-3-ил)-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 8
901	(R, E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил)-5-	6, 8

	(2-метил-3-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
902	(S,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карамоил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
903	5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,8
904	(S,E)-N-(1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
905	(S,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
906	(R)-N-(1-(3-хлорпропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
907	5-(4-(2-метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
908	(R)-N-(1-(2-(азетидин-1-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-	6,7



	карбоксамид;	
909	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
910	(R)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,7
911	(R)-4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,6
912	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
913	(R,E)-N-(1-(4-(Диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
914	(R)-N-(1-Бензоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
915	(R)-4-Оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,5
916	(E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-	6,4

## 038031

	дигидро-3Н -1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	
917	5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
918	5-(4-(2-Метоксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
919	(R)-5-(4-Циклопентилокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
920	N-(1-Метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 4
921	(E)-N-(1-(2-Циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 3
922	(R)-4-Оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 3
923	(R)-5-(4-Изопропокси-2-метилфенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 3
924	(S)-N-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-	6, 3

	карбоксамид;	
925	(R)-N-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,3
926	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
927	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пирролидин-1-ил-этил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
928	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,2
929	N-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
930	(S)-5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,0
931	(S)-N-(1-Метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1
932	4-Оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6,1

## 038031

933	N- (2-Морфолиноэтил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
934	(S) -4-Оксо-5- (4-феноксифенил) -N- (пирролидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 1
935	N- (2- (4-Метилпиперазин-1-ил) этил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 0
936	(R) -N- (1-Ацетилпиперидин-3-ил) -5- (4-изопропокси-2-метилфенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
937	(R) -4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (3-пиридин-3-ил) фенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 0
938	(S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-5-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 0
939	(S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -4-оксо-5- (3-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	6, 0
940	(S) -N- (1-Бензоилпирролидин-3-ил) -4-оксо-5- (4-феноксифенил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 9

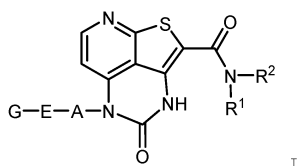
## 038031

941	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3,5-дихлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 8
942	(S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
943	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(диметиламино)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
944	N-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
945	(S)-N-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 5
946	(S,E)-N-(1-(2-Циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 4
947	5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 4
948	(R)-N-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-аминофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 2

949	(R) - 5- (4- (Диметиламино) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 2
950	(R) - 4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (м-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
951	(R) - 5- (4-Хлорофенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
952	(R) - 4-Оксо-N- (пиперидин-3-ил) -5- (п-толил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
953	(R) - 5- (4-Фторфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 1
954	(R) - 5- (4- (трет-Бутил) фенил-4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 0
955	(R) - 5- (4-Изопропокси-3-метилфенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
956	(R) - 5- (4-Аминофенил) -4-оксо-N- (пиперидин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
957	(S, E) -N- (1- (2-Циано-3-циклопропилакрилоил) пиперидин-3-ил) -5- (2-метил-3-феноксифенил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 5
958	(R) - 5- (*S) - (6-Изопропокси-4-метилпирролин-3-ил) -4-оксо-N- (пирролин-3-ил) -4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	< 6
959	(R) -N- (1-Акрилоилпирролин-3-ил) -5- (*S) - (6-изопропокси-4-метилпирролин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	7, 5
974	(R) -N- (1-Акрилоилпирролин-3-ил) -5- (2-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 6
975	(R) -N- (1-Акрилоилпиперидин-3-ил) -5- (2-метил-6-пиридазин-3-илокси) пиридин-3-ил) -4-оксо-4, 5-дигидро-3Н-1-тиа-3, 5, 8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;	5, 0

## Аспекты

Аспект 1. Соединение формулы I'



где  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-пиперидинил;  $-C_{0-6}$ алк-пирролидинил;  $-C_{0-6}$ алк-оксазепанил;  $-C_{0-6}$ алк-азетидинил;  $-C_{0-6}$ алк-азиридинил;  $-C_{0-6}$ алк-азепанил;  $-C_{0-6}$ алк-хинуклидинил;  $-C_{0-6}$ алк-имидазолидинил;  $-C_{0-6}$ алк-пиперазинила;  $-C_{0-6}$ алк-морфолинил;  $-C_{0-6}$ алк-тетрагидропиранил; или  $-C_{0-6}$ алк-тетрагидрофуранил, причем  $R^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ; оксо; галогена;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NR^6R^7$ ;  $-C_{1-6}$ алкила;  $-C_{1-6}$ алк-ОН;  $-OC_{1-6}$ алкила;  $-C_{3-6}$ циклоалкила;  $-C_{1-6}$ галогеналкила;  $-C_{1-6}$ алк-арила;  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила;  $-SO_2-C_{2-6}$ алкенила;  $-C(O)H$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила;  $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила;  $-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила;  $-C(O)-C_{2-6}$ алкинила;  $-C(O)-C_{6-10}$ арила;  $C(O)$ -гетероарила;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $CN$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-ОН;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $SO_2-C_{1-6}$ алкила;  $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкила, причем  $-C_{1-6}$ алк- необязательно замещен  $-OH$ ,  $OC_{1-6}$ алкилом или  $-NR^6R^7$ ; и  $-C(O)-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкила, в котором  $-алк-$  необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}$ алкилом; где

$R^3$  представляет собой H;  $-CN$ ; галогена;  $-C_{1-6}$ галогеналкил или  $-C_{1-6}$ алкил;

причем каждое из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой H; галоген;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-OC_{1-6}$ алкил;  $-C_{0-6}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом;  $-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом или  $-C_{1-6}$ алкилом;  $-C_{1-6}$ алк-ОН;  $-C_{0-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ алк- $NH-C_{0-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ алк- $NHSO_2-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ алк- $SO_2-C_{1-6}$ алкил;  $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкил или -линкер-PEG-биотина; и

причем каждое из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{3-6}$ циклоалкил;  $-C(O)H$  или  $-CN$ ; и

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

A представляет собой связь, пиридил; фенил; нафталинил; пиримидинил; пиразинил; пиридазинил; бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный галогеном; бензотиофенил; или пиразолил; необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-C_{1-6}$ алкила; галогена;  $-SF_5$ ;  $-OC_{1-6}$ алкил;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила; и  $-C_{1-6}$ галогеналкила;

E представляет собой  $-O-$ ; связь;  $-C(O)-NH-$ ;  $-CH_2-$ ; или  $-CH_2-O-$ ;

G представляет собой H;  $-C_{3-6}$ циклоалкил; -фенил; -тиофенил;  $-C_{1-6}$ алкил; -пиримидинил; -пиридил; -пиридазинил; бензофуранил;  $-C_{1-6}$ галогеналкил; -гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил- $CH_2-O$ -фенил;  $-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $-NR^6R^7$ ;  $-SO_2C_{1-6}$ алкил или  $-OH$ ;

причем фенил; тиофенил; пиримидинил; пиридил; пиридазинил или бензофуранил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена;  $-C_{1-6}$ алкила;  $-C_{1-6}$ галогеналкила;  $-OC_{1-6}$ галогеналкила;  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $-OC_{1-6}$ алкила;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкил;  $C(O)-NR^6R^7$ ; и  $C(O)-C_{1-6}$ алкил;

или его стереоизомер или изотопный вариант;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 2. Соединение по аспекту 1, причем  $R^1$  представляет собой H.

Аспект 3. Офтальмологическое устройство по аспекту 1 или аспекту 2, в котором  $R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-пиперидинил,  $-C_{0-6}$ алк-пирролидинил,  $-C_{0-1}$ алк-пиперидинил,  $-C_{0-1}$ алк-пирролидинил,  $-C_{0-6}$ алк-пиперидинил или  $-C_{0-6}$ алк-пирролидинил.

Аспект 4. Соединение по аспекту 1 или аспекту 2, причем  $R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-азетидинил;  $-C_{0-6}$ алк-азепанил;  $-C_{0-6}$ алк-хинуклидинил;  $-C_{0-6}$ алк-имидазолидинил или  $-C_{0-6}$ алк-пиперазинил.

Аспект 5. Соединение по аспекту 1 или аспекту 2, в котором  $R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-оксазепанил или  $-C_{0-6}$ алкморфолинил.

Аспект 6. Соединение по аспекту 1 или аспекту 2, в котором  $R^2$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-тетрагидропиранил или  $-C_{0-6}$ алк-тетрагидрофуранил.

Аспект 7. Соединение по любому одному из предшествующих аспектов, причем  $R^2$  не замещен.

Аспект 8. Соединение по любому из предшествующих аспектов, причем  $R^2$  замещен 1 или 2 заместителями, предпочтительно  $R^2$  замещен 1 заместителем.

Аспект 9. Соединение по аспекту 8, в котором  $R_2$  замещен оксо.

Аспект 10. Соединение по аспекту 8 или аспекту 9, причем  $R^2$  замещен галогеном;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ галогеналкил;  $-C_{1-6}$ алк-ОН;  $-OC_{1-6}$ алкил;  $-C_{3-6}$ циклоалкилом;  $-NR^6R^7$  или  $-C_{1-6}$ алк-арилом.

Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 8-10, причем  $R_2$  замещен  $-C(O)H$ ;  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом;  $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкилом;  $-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкилом;  $-C(O)$ -алкинилом;  $-C(O)-C_{6-10}$ арилом;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-CN;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-OH;  $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкилом;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; или  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, причем  $-C_{1-6}$ алк необязательно замещен -OH, -OC<sub>1-6</sub>алкилом или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

Аспект 12. Соединение по любому одному из аспектов 8-11, в котором  $R^2$  замещен  $-C(O)$ -гетероарилом или  $-C(O)-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкилом, причем гетероциклоалкил необязательно замещен  $-C_{1-6}$ алкилом.

Аспект 13. Соединение по любому одному из аспектов 8-12, в котором  $R^2$  замещен  $-SO_2$ -алкилом;  $-C(O)-C_{1-6}$ алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилом или  $-SO_2C_{2-6}$ алкенилом.

Аспект 14. Соединение по любому одному из аспектов 8-13, в котором  $R^2$  замещен  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ .

Аспект 15. Соединение по аспекту 14, в котором  $R^8$  представляет собой H.

Аспект 16. Соединение по любому одному из аспектов 8-15, в котором  $R^2$  замещен  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ .

Аспект 17. Соединение по любому одному из аспектов 14-16, в котором  $R^3$  представляет собой H.

Аспект 18. Соединение по любому одному из аспектов 14-16, в котором  $R^3$  представляет собой -CN.

Аспект 19. Соединение по любому одному из аспектов 14-16, в котором  $R^3$  представляет собой F или Cl.

Аспект 20. Соединение по любому одному из аспектов 14-16, в котором  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкил.

Аспект 21. Соединение по любому одному из аспектов 14-20, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H.

Аспект 22. Соединение по любому одному из аспектов 14-20, в котором  $R^4$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой H.

Аспект 23. Соединение по любому одному из аспектов 14-21, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой галоген;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-OC_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ алк-O-C<sub>1-6</sub>алкил;  $+C_{0-6}$ алк- $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом или  $-C_{1-6}$ алк-OH.

Аспект 24. Соединение по любому одному из аспектов 14-21, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  $-C_{1-6}$ алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или  $-C_{1-6}$ алк-NH-C<sub>0-6</sub>алк-O-C<sub>1-6</sub>алкила.

Аспект 25. Соединение по любому одному из аспектов 14-21, где одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкил или  $-C_{1-6}$ алк-гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом.

Аспект 26. Соединение по любому одному из аспектов 14-20, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкил.

Аспект 27. Соединение по любому одному из аспектов 14-20, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алк-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил или  $-C_{1-6}$ алк-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил.

Аспект 28. Соединение по любому одному из предшествующих аспектов, в котором A представляет собой связь, нафталинил или бензо[d][1,3]диоксолил.

Аспект 29. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A представляет собой фенил.

Аспект 30. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A представляет собой пиридил.

Аспект 31. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A представляет собой пиримидинил.

Аспект 32. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A представляет собой пиранил.

Аспект 33. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A представляет собой пиранил.

Аспект 34. Соединение по любому одному из аспектов 29-33, в котором A замещен 1 или 2 заместителями.

Аспект 35. Соединение по аспекту 34, в котором A замещен  $-C_{1-6}$ алкилом, предпочтительно  $-CH_3$ .

Аспект 36. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, в котором E представляет собой O.

Аспект 37. Соединение по любому одному из аспектов 1-35, в котором E представляет собой связь.

Аспект 38. Соединение по любому одному из аспектов 1-35, в котором E представляет собой  $-C(O)-NH-$ ,  $-CH_2-$  или  $-CH_2O-$ .

Аспект 39. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет H.

Аспект 40. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ галогеналкил;  $-C_{1-6}$ алк-O-C<sub>1-6</sub>алкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил.

Аспект 41. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой  $-C_{1-6}$ алкил или  $-C_{3-6}$ циклоалкил.

Аспект 42. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой



$-NR^6R^7$  или  $-OH$ .

Аспект 43. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, являющийся атомом кислорода.

Аспект 44. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой  $-SO_2C_{1-6}$ алкил.

Аспект 45. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой фенил.

Аспект 46. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой пиридил.

Аспект 47. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой пиридинил или пиридазинил.

Аспект 48. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой бензофуранил или тиофенил.

Аспект 49. Соединение по любому одному из аспектов 1-38, в котором G представляет собой фенил- $CH_2$ -O-фенил.

Аспект 50. Соединение по любому одному из аспектов 45-49, в котором G замещен 1 или 2 заместителями.

Аспект 51. Соединение по аспекту 50, в котором G замещен галогеном.

Аспект 52. Соединение по аспекту 50 или по аспекту 51, в котором G замещен  $-C_{1-6}$ алкилом;  $-C_{1-6}$ галогеналкилом;  $-OC_{1-6}$ галогеналкилом;  $-C_{3-6}$ циклоалкилом;  $-OC_{1-6}$ алкилом;  $-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкилом; или  $-C(O)-C_{1-6}$ алкилом.

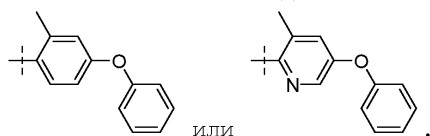
Аспект 53. Соединение по любому одному из аспектов 50-52, в котором G замещен  $-CN$ .

Аспект 54. Соединение по любому одному из аспектов 50-53, в котором G замещен  $-OH$ .

Аспект 55. Соединение по любому одному из аспектов 50-54, в котором G замещен  $-C(O)-NR^6R^7$ .

Аспект 56. Соединение по любому одному из аспектов 1-27, в котором A-E-G представляет собой -фенил-O-фенил или -пиридил-O-фенил.

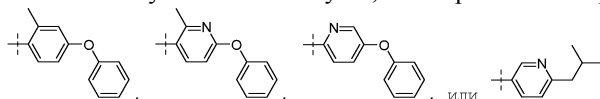
Аспект 57. Соединение по аспекту 56, в котором A-E-G представляет собой



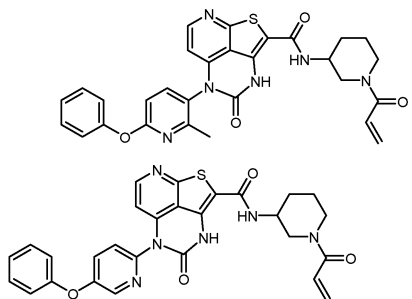
Аспект 58. Соединение по аспекту 1, причем  $R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой  $C_0$ алк-пиперидин, замещенный 1 или 2 заместителями, причем один из заместителей представляет собой  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , и причем каждый из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H; A представляет собой фенил или пиридил, замещенный  $-CH_3$ ; E представляет собой O; а G представляет собой фенил.

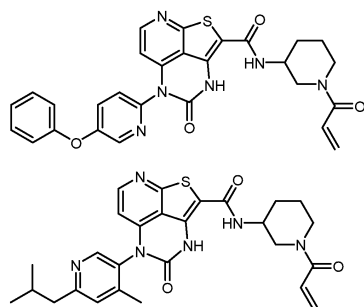
Аспект 59. Соединение по аспекту 58, в котором  $R^2$  замещен 1 заместителем, который представляет собой  $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ .

Аспект 60. Соединение по аспекту 58 или аспекту 59, в котором A-E-G представляет собой



Аспект 61. Соединение по любому одному из аспектов 58, 59 или 60, где соединение формулы (I) представляет собой





ИЛИ

Аспект 62. Соединение по любому из предшествующих аспектов, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Аспект 64. Способ ингибирования тирозинкиназы Брутона, включающий приведение в контакт киназы с соединением по любому из аспектов 1-61.

Аспект 65. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 66. Способ по аспекту 65, в котором рак представляет собой лимфому из клеток мантимальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию или множественную миелому.

Аспект 67. Способ лечения красной волчанки у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 68. Способ лечения пемфигуса или пемфигоида у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.

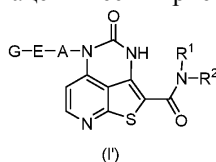
Аспект 69. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 70. Способ получения соединения по любому одному из аспектов 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 71. Соединение, указанное в табл. 1.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли



в котором  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{0-2}$ алк-пиперидинила;  $C_{0-2}$ алк-пирролидинила; оксазепанила; азетидинила; азепанила; хинуклидинила;  $C_2$ алк-имидазолидинила;  $C_2$ алк-пиперазинила;  $C_2$ алк-морфолинила; тетрагидропиридила и  $C_{0-1}$ алк-тетрагидрофуридила; причем  $R^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из  $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ; оксо; галогена; OH;  $NH_2$ ; CN;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ алк-OH;  $OC_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ галогеналкила;  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $SO_2C_{1-6}$ алкила;  $SO_2-C_{2-6}$ алкенила;  $C_{1-2}$ алк- $C_{6-10}$ арила;  $(C=O)H$ ;  $(C=O)C_{1-6}$ алкила;  $(C=O)C_{1-6}$ галогеналкила;  $(C=O)-C_{2-6}$ алкенила;  $(C=O)-C_{2-6}$ алкинила;  $(C=O)C_{3-6}$ циклоалкила;  $(C=O)$ -фенила;  $(C=O)$ -имидазолила;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк-CN;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк-OH;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $SO_2C_{1-6}$ алкила;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $(C=O)-C_{1-6}$ алк-O- $C_{1-6}$ алкила, причем  $C_{1-6}$ алк- необязательно замещен -OH,  $OC_{1-6}$ алкилом или  $NR^6R^7$ ; и  $(C=O)C_{0-1}$ алк-5-10-членного гетероциклоалкила, причем -алк- необязательно замещен оксо и гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}$ алкилом; и  $NH(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;

где гетероциклоалкил представляет собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую насыщенную кольцевую структуру, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S;

причем  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из H, CN, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкила;

причем каждое из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из H; галогена;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ алк-OH,  $C_{1-6}$ алк- $OC_{1-6}$ алкила;  $OC_{1-6}$ алкила;  $C_{1-4}$ алк- $NR^6R^7$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного  $NH_2$  или  $C_{0-6}$ алкилом; оксетанила, замещенного  $CH_3$ ; 1-ацетилпирролидин-2-ила;  $CH_2$ -пирролидинила;  $CH_2$ -пиперидинила;  $C(CH_3)_2$ -пиперидинила;  $CH_2$ -морфолинила;  $C(CH_3)_2$ -морфолинила;  $CH_2$ -(4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ила;  $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$ ;  $CH_2SO_2CH_3$ ;  $CH_2NHSO_2CH_3$ ;  $NH(C=O)C_{1-6}$ алкила и линкер-PEG-биотина; и

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила, циклопропила,  $(C=O)H$  и CN;

A выбирают из группы, состоящей из связи, фенила; нафталинила, пиридила; пиримидинила; пира-

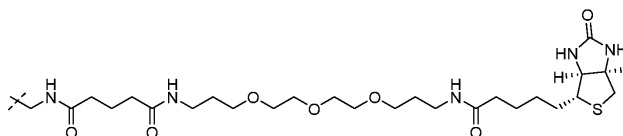
зинила; пиридазинила; бензотиофенила и пиразолила; А необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, галогена, ОС<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>Галогеналкила;

Е выбирают из группы, состоящей из -О-, связи, (C=O)-NH, CH<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>-О; и

Г выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>1-6</sub>алк-ОС<sub>1-6</sub>алкила; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; ОН; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; фенила; тиофенила; пиримидинила; пиридила; пиридазинила; бензофуранила; бензофуран-7-илокси; бензотиофенила; нафталинила; 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ила; 5-10-членного гетероциклоалкила, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-О-фенила; фенил, тиофенил, пиримидинил, пиридил, пиридазинил или бензофуранил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила-ОС<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-4</sub>циклоалкила, CN, ОН, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алк-ОС<sub>1-6</sub>алкила, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, (C=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SF<sub>5</sub>, (C=O)C<sub>1-6</sub>алкила, пиридила, оксетан-3-ила и тетрагидро-2Н-пиран-4-ила;

где "C<sub>1-6</sub>алк" относится к алифатическому линкеру, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода;

"C<sub>0</sub>алк" представляет собой связь; и



линкер-PEG-биотина представляет собой

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой H.
3. Соединение по п.1 или 2, в котором R<sup>2</sup> представляет собой пиперидинил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-пиперидинил, пирролидинил, CH<sub>2</sub>-пирролидинил или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-пирролидинил.
4. Соединение по п.1 или 2, в котором R<sup>2</sup> представляет собой азетидинил; азепанил; хинуклидинил; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-имидазолидинил или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-пиперазинил.
5. Соединение по п.1 или 2, в котором R<sup>2</sup> представляет собой оксазепанил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-морфолинил, CH<sub>2</sub>(C=O)-морфолинил.
6. Соединение по п.1 или 2, в котором R<sup>2</sup> представляет собой тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил или CH<sub>2</sub>-тетрагидрофуранил.
7. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, в котором R<sup>2</sup> не замещен.
8. Соединение по любому одному из пп.1-6, в котором R<sup>2</sup> замещен 1 или 2 заместителями.
9. Соединение по любому одному из пп.1-6 или 8, в котором R<sup>2</sup> замещен оксо.
10. Соединение по любому одному из пп.1-6, 8 или 9, в котором R<sup>2</sup> замещен галогеном; CN; ОН; C<sub>1-6</sub>алкилом; C<sub>1-6</sub>галогеналкилом; C<sub>1-6</sub>алк-ОН; ОС<sub>1-6</sub>алкилом; C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; NH<sub>2</sub> или -C<sub>1-2</sub>алк-C<sub>6-10</sub>ариллом.
11. Соединение по любому одному из пп.1-6 или 8-10, причем R<sub>2</sub> замещен (C=O)H; (C=O)C<sub>1-6</sub>алкилом; (C=O)C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; (C=O)C<sub>1-6</sub>галогеналкилом; (C=O)-C<sub>2-6</sub>алкинилом; (C=O)-фенилом; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-CN; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-ОН; (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-О-C<sub>1-6</sub>алкилом, причем -C<sub>1-6</sub>алк- необязательно замещен ОН, ОС<sub>1-6</sub>алкилом или NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.
12. Соединение по любому одному из пп.1-6 или 8-11, в котором R<sup>2</sup> замещен (C=O)C<sub>0-1</sub>алк-гетероциклоалкилом, причем гетероциклоалкил необязательно замещен C<sub>1-6</sub>алкилом.
13. Соединение по любому одному из пп.1-6 или 8-12, в котором R<sup>2</sup> замещен SO<sub>2</sub>алкилом, (C=O)-C<sub>1-6</sub>алк-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкилом или SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенилом.
14. Соединение по любому одному из пп.1-6 или 8-13, в котором R<sup>2</sup> замещен (C=O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>).
15. Соединение по п.14, в котором R<sup>3</sup> представляет собой H.
16. Соединение по п.14, в котором R<sup>3</sup> представляет собой CN.
17. Соединение по п.14, в котором R<sup>3</sup> представляет собой F или Cl.
18. Соединение по п.14, в котором R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкил.
19. Соединение по любому одному из пп.14-18, в котором одно из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H.
20. Соединение по любому одному из пп.14-18, в котором R<sup>4</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой H.
21. Соединение по любому одному из пп.14-19, в котором одно из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алк-ОН, ОС<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алк-ОС<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>0-6</sub>алкC<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом.
22. Соединение по любому одному из пп.14-19, в котором одно из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH-циклопропил, NH(C=O)C<sub>1-6</sub>алкил или C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>).
23. Соединение по любому одному из пп.14-19, в котором одно из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный NH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub>; оксетанил, замещенный CH<sub>3</sub>; 1-ацетилпирролидин-2-ил; CH<sub>2</sub>-пирролидинил; CH<sub>2</sub>-пиперидинил; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-пиперидинил; CH<sub>2</sub>-морфолинил; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-морфолинил или CH<sub>2</sub>-[4aR,7aS]-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил.

24. Соединение по любому одному из пп.14-19, в котором одно из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкил}$ .

25. Соединение по любому одному из пп.14-19, в котором один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ .

26. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А представляет собой фенил.

27. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А представляет собой пиридил.

28. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А представляет собой пиримидинил.

29. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А представляет собой пиразинил.

30. Соединение по любому одному из пп.1-29, в котором А замещен 1 или 2 заместителями.

31. Соединение по любому одному из пп.1-30, в котором А замещен  $\text{CH}_3$ .

32. Соединение по любому одному из пп.1-31, в котором Е представляет собой О.

33. Соединение по любому одному из пп.1-31, в котором Е представляет собой связь.

34. Соединение по любому одному из пп.1-31, в котором Е представляет собой  $(\text{C}=\text{O})\text{-NH}$ ,  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}_2\text{O}$ .

35. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{алк-OC}_{1-6}\text{алкил}$  или  $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ .

36. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$  или  $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ .

37. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{OH}$ .

38. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, являющийся атомом кислорода.

39. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой фенил.

40. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой пиридил.

41. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой пиримидинил или пиридазинил.

42. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой бензофуранил или тиофенил.

43. Соединение по любому одному из пп.1-34, в котором G представляет собой фенил- $\text{CH}_2\text{-O}$ -фенил.

44. Соединение по любому одному из пп.1-43, в котором G замещен 1 или 2 заместителями.

45. Соединение по любому одному из пп.1-44, в котором G замещен галогеном.

46. Соединение по любому одному из пп.1-45, в котором G замещен  $\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилом}$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{алкилом}$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{галогеналкилом}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{алк-OC}_{1-6}\text{алкилом}$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкилом}$  или  $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкилом}$ .

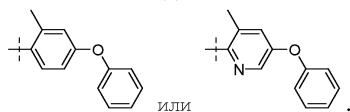
47. Соединение по любому одному из пп.1-46, в котором G замещен  $\text{CN}$ .

48. Соединение по любому одному из пп.1-47, в котором G замещен  $\text{OH}$ .

49. Соединение по любому одному из пп.1-48, в котором G замещен  $(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^6\text{R}^7$ .

50. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А-Е-G представляет собой фенил-О-фенил или пиридил-О-фенил.

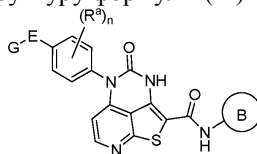
51. Соединение по любому одному из пп.1-25, в котором А-Е-G представляет собой



52. Соединение по п.1, в котором  $R^1$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $R^2$  представляет собой пиперидин, замещенный 1 или 2 заместителями, причем один из заместителей представляет собой  $(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{R}^3)=\text{CR}^4(\text{R}^5)$ , и причем каждое из  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$ ; А представляет собой фенил или пиридил, замещенный  $\text{CH}_3$ ; Е представляет собой О; а G представляет собой фенил.

53. Соединение по п.52, в котором  $R^2$  замещен 1 заместителем, который представляет собой  $(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{R}^3)=\text{CR}^4(\text{R}^5)$ .

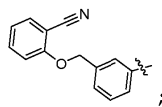
54. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (II')



(II')

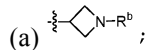
и его фармацевтически приемлемые соли, в котором  $\text{R}^a$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $\text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CH}_3$  и  $\text{CF}_3$ ;  $n$  равно от 0 до 2; Е представляет собой О;

G выбирают из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила; оксетанила; тетрагидрофуранила; тетрагидропиридила; бензофуран-7-илокси; пиридила; пиридила, замещенного CH<sub>3</sub>; фенила; фенила, замещенно-о одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, OH, ОС<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)NH<sub>2</sub> и C<sub>3-6</sub>цикло-

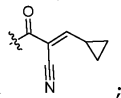


алкила; и

кольцо В выбирают из группы, состоящей из:

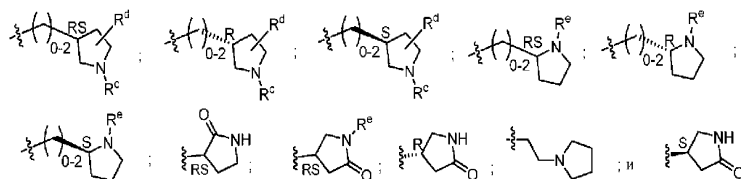


причем R<sup>b</sup> выбирают из группы, состоящей из H; C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>,

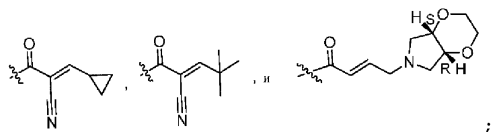


(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и

(b)



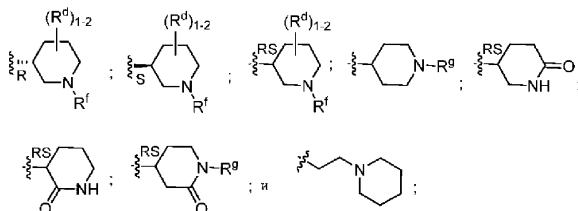
причем R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, CN, (C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, (C=O)CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, (C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (C=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>-фенила, (C=O)CH<sub>2</sub>Cl, (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>OH, (C=O)-фенила, SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



R<sup>d</sup> выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и OCH<sub>3</sub>;

R<sup>e</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

(c)



где R<sup>d</sup> выбирают из группы, состоящей из H, F, OH и OCH<sub>3</sub>;

R<sup>f</sup> выбирают из группы, состоящей из (C=O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); H; C<sub>1-6</sub>алкила; CN; (C=O)C<sub>1-3</sub>алкила; (C=O)C<sub>1-3</sub>галогеналкила; (C=O)C<sub>2-6</sub>алкенила; (C=O)C<sub>2-6</sub>алкинила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OCH<sub>3</sub>; (C=O)H; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>CN; (C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NH(CH<sub>3</sub>); (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (C=O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>); (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; (C=O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>); (C=O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(OH); (C=O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (C=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (C=O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (C=O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (C=O)CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (C=O)CH(OH)CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); C<sub>3-6</sub>циклоалкила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>ацетидинила; (C=O)оксетанила; (C=O)тетрагидрофуранила; (C=O)тетрагидропиридила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>пирролидинила, причем указанный пирролидинил необязательно замещен CH<sub>3</sub>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>пиперидинила; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>морфолинила; SO<sub>2</sub>-C<sub>2-6</sub>алкенила; SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и линкер-PEG-биотина;

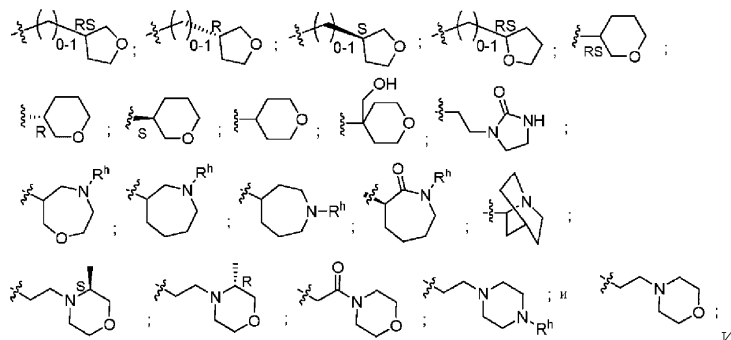
R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из H, CN, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и C<sub>1-6</sub>алкила;

причем каждое из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H; галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; CH<sub>2</sub>OH; C<sub>1-6</sub>алк-ОС<sub>1-6</sub>алкила; ОС<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-4</sub>алк-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного NH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub>; оксетанила, замещенного CH<sub>3</sub>; 1-ацетилпирролидин-2-ила; CH<sub>2</sub>-пирролидинила; CH<sub>2</sub>-пиперидинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-пиперидинила; CH<sub>2</sub>-морфолинила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-морфолинила; CH<sub>2</sub>-(4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ила; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NH(C=O)C<sub>1-6</sub>алкила и линкер-PEG-биотина; и

причем R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и CN;

R<sup>8</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила и CN; и

(d)



причем  $R^h$  выбирают из группы, состоящей из H, CN,  $CH_3$  и  $CH_2$ фенила.

55. Соединение по п.54, в котором

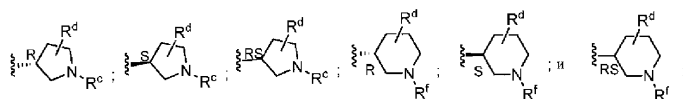
$R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

n составляет 1;

E представляет собой O;

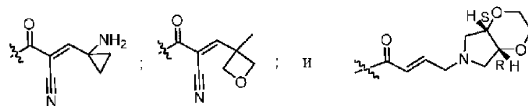
G представляет собой фенил или фенил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилом;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из

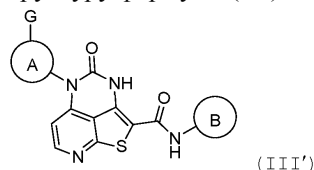


$R^c$  и  $R^f$  представляют собой  $(C=O)CH=CH_2$ ;  $R^d$  представляет собой H.

56. Соединение по п.54, в котором  $R^f$  выбирают из группы, состоящей из

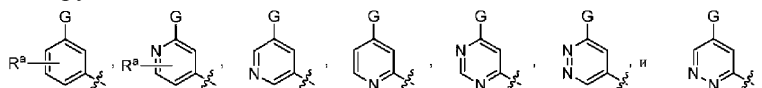


57. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (III')



и его фармацевтически приемлемые соли, в котором

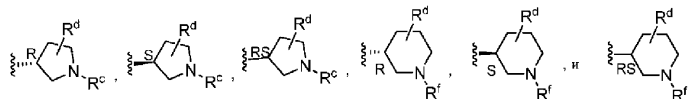
G-A выбирают из группы, состоящей из



причем G представляет собой фенил; или фенил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, пиридила, оксетан-3-ила и тетрагидро-2Н-пиран-4-ила;

$R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

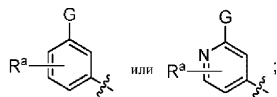
кольцо B выбирают из группы, состоящей из



причем  $R^c$  и  $R^f$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $(C=O)CH=CH_2$ ,

$(C=O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$  и  
 $R^d$  выбирают из группы, состоящей из H, OH и  $OCH_3$ .

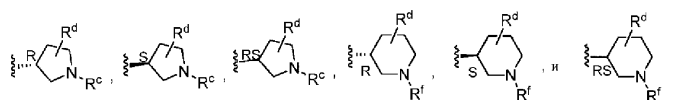
58. Соединение по п.57, в котором



G-A представляет собой

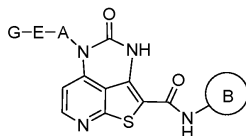
G представляет собой фенил или фенил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилом;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из



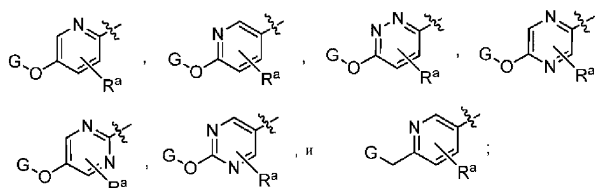
$R^c$  и  $R^f$  представляют собой  $(C=O)CH=CH_2$ ; и  
 $R^d$  представляет собой H.

59. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (IV')



(IV')

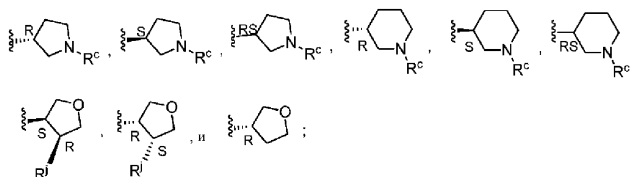
и его фармацевтически приемлемые соли, в котором  
 G-E-A выбирают из группы, состоящей из



причем G выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиридазин-3-ила, фенила и фенила, замещенного F;

$R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из



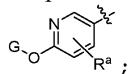
$R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $(C=O)C_{1-3}$ алкила,  $(C=O)CH=CH_2$ ,  $(C=O)C_{1-6}$ га-

логеналкила,  
 ; и

$R^f$  выбран из группы, состоящей из H,  $NH_2$  и  $NH(C=O)CH=CH_2$ .

60. Соединение по п.59, в котором

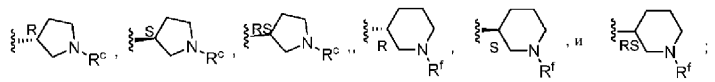
G-E-A представляет собой



$R^a$  представляет собой  $CH_3$ ;

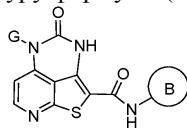
G представляет собой фенил;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из



причем  $R^c$  и  $R^f$  представляют собой  $(C=O)CH=CH_2$ .

61. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (V')

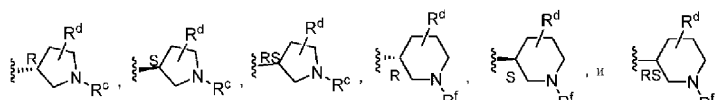


(V')

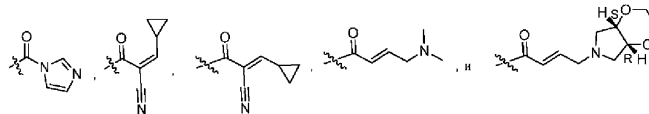
и его фармацевтически приемлемые соли,

в котором G выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ галогеналкила; фенила; фенила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила,  $(C=O)-C_{1-6}$ алкила,  $SF_5$ , OH,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$  и  $SO_2C_{1-6}$ алкила; бензо[d][1,3]диоксолила, необязательно замещенного Cl; 2-метилпиридин-3-ила; 2-изопропилпиридин-4-ила; бензотиофенила; нафталинила и 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ила;

кольцо B выбирают из группы, состоящей из



причем  $R^c$  и  $R^f$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $(C=O)C_{1-3}$ алкила,



$(C=O)CH=CH_2$ ,  $(C=O)CH_2NHCH_3$ ,

$R^d$  представляет собой H или OH.

62. Соединение, выбранное из группы, состоящей из представленных ниже соединений:

- N-((3R,5R)-1-акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5S)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5S)-1-акрилоил-5-фторпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5R)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5R)-1-акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5S)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5S)-1-акрилоил-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-этилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(бензофуран-7-илокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (S,E)-N-(1-(4-гидроксибут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-(2-хлоракрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-













триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-  
 4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3*S*,4*S*)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-(3-метокси-2,2-диметилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-  
 4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(1-цианоазепан-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((R)-1-((R)-2,3-диметоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-пирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-  
 дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-4-оксо-  
 4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-фторфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,Z)-N-(1-(4-амино-2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-  
 оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(3-(1-аминоциклопропил)-2-цианоакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-  
 феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3*R*,5*S*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-  
 4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(2-циклопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(5-оксопирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-  
 1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилазепан-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-3-ил)-  
 4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3*S*,4*R*)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-4-(*m*-толиокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3*S*,4*R*)-4-метоксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-

феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(3-фторфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(2-(2-оксомидазолидин-1-ил)этил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(2-гидроксифенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(3-этоксикарилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-фтор-6-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(2-изопропилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5R)-5-метоксипиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-метилбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(3-(метоксиметил)фенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-4-(2-(трифторметокси)фенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,Z)-N-(1-(3-циклопропил-2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)азетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,EZ)-N-(1-(2-циано-3-метоксикарилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,EZ)-N-(1-(2-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N1-(E)-4-(3-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS,4R,6aR)-2-оксогексагидро-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид;  
 (R,E)-N-(1-(2-циано-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R,E)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(3-(метилсульфонил)пропаноил)азетидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-4-(2-(трифторметил)фенокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;







(R)-5-(5-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(5-фтор-2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-бензил-2-оксоазепан-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-2-илметил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5S)-5-метокси-1-метилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,EZ)-N-(1-(3-циклопропил-2-(трифторметилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(о-толил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2,6-диметил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-гидроксипропаниол)пиперидин-3-ил)-5-(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(S)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)-5-(4-(2-изопропилфенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-5-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-циклопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-фенокси-2-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-(2-карбамоилфенокси)-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;

(R)-6-метил-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-цианопиперидин-3-ил)-5-(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3,5-дихлорфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-этокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(S)-5-(2-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-хлорофенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-

карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-метил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-метокси-2-метилфенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-метоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(*\*R*)-(5-хлорбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-изопропил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(3-метокси-3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*Z*)-N-(1-(3-ацетидакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-хлоракилоил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(4-аминобут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-тридейтерометилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метилсульфонил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтерофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтерофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(1-(4-(метиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,*E*)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтериофеноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-цианопиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(2,3,4,5,6-пентадейтерофеноксифенил)-4-оксо-4,5-













тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-1-акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;

(R)-1-акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(1-(2-метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-((S)-3-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4S)-1-акрилоил-4-метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,Z)-N-(1-(4-амино-2-фторбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,Z)-N-(1-(4-амино-2-хлорбут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3Н)-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3R,5R)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(циклогексилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопентилокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-((R)-3-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-ацетилфенил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-циклопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-((R)-3-метокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-(цис)-1-(акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
4-оксо-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-хлор-4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-((3R,5R)-5-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-((3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-((3R,5R)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R,E)-N-(1-(4-гидроксипирролидин-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-циклобутилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-цианопиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-(1-цианопиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-метил-5-феноксипиридин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(E)-N-(1-(4-гидроксипирролидин-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
N-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-3-амино-4-((3-циклобутоксифенил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;  
(R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
2-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он;  
(R)-5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
(R)-5-(3-циклобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

2-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)амино)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-тетрагидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-с]пиррол-6(3H)-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(4-циклобутокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-оксо-5-(4-фенилпиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(3R,5R)-трет-бутил-3-гидрокси-5-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-циклопентилокси)фенил-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((3S,4R)-1-акрилоил-4-гидрокси-пирролидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-(транс-3-гидрокси-пиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-циклогексилокси)фенил-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

транс-трет-бутил-3-гидрокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-4-оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-4-оксо-5-(6-фенилпиридин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(3S,4S)-трет-бутил-3-фтор-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-5-(4-циклобутоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

трет-бутил-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-трет-бутил-3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;

(R)-5-(3-циклогексилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(3-изопропилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-изопропокси-3-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-циклобутилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-

триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(3-изопропоксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (3S,4S)-трет-бутил-3-метокси-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-изопропоксид-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(трет-бутилсульфонил)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-гидроксифенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(3-ацетилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-  
 2-карбоксамид;  
 N-((3R,4R)-1-акрилоил-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(3-метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(3-метил-5-феноксипиразин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(цис-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 4-оксо-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-  
 триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-  
 1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-  
 3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(цис-4-акриламидотетрагидрофуран-3-ил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-циклобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-  
 3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-  
 тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3R,5S)-1-акрилоил-5-гидроксипиперидин-3-ил)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-4,5-  
 дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(2-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-  
 оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*R)-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-



N-((1RS,2RS)-2-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-([2,2'-бипиридин]-4-ил)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-(транс-1-акрилоил-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-(метилглицил)пиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*\*S*)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 N-((3S,4R)-1-акрилоил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-циклопентилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(3-Изобутилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-4-оксо-5-(6-фенилпиримидин-4-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(*\*R*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(5-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(4-(2-изопропоксиэтокси)-2-метилфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-циклогексипиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-5-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*R*)-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
 (R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(*\*S*)-(3-метил-2-фенилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(6-циклопентилокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(S)-(6-циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(5-(2-фторфенокси)пиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(S)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N1-(15-оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксогексагидро-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадecil)-N5-(E)-4-оксо-4-(3-(4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)глутарамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,EZ)-N-(1-(2-циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((R)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

1-акрилоил-N-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(6-изобутил-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(S)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5Н)-он;

(R)-5-(S)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(S)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-N-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-













(R)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-5-(п-толил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-оксо-N-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-5-(\*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-3-(1-метилциклобутил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидроциклопента[de]хиназолин-4-карбоксамид)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aR,4R,6aS)-2-оксооктагидроциклопента[d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R,E)-N-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-пиридин-2-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(2-метил-4-пиридазин-3-илокси)фенил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(2-(метил-6-пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(2-(метил-6-пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(4-(метил-6-пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид и

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(4-(метил-6-пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид

и их фармацевтически приемлемых солей.

63. Соединение, выбранное из группы, состоящей из представленных ниже соединений:

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(2-феноксипиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(R)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(\*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-(S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
и их фармацевтически приемлемых солей.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому одному из пп.1-63 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

65. Фармацевтическая композиция по п.64, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.62 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

66. Фармацевтическая композиция по п.64, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.63 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

67. Способ лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью тиразинкиназы Брутона, у пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-63.

68. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-63 или его фармацевтически приемлемой соли.

69. Способ по п.68, в котором рак представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию или множественную миелому.

70. Способ лечения красной волчанки у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-63 или его фармацевтически приемлемой соли.

71. Способ лечения пемфигуса или пемфигоида у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-63 или его фармацевтически приемлемой соли.

72. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-63 или его фармацевтически приемлемой соли.

