

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291315** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.08.08

(22) Дата подачи заявки
2020.10.29

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) **ПИРИДАЗИНОНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ PARP7**

(31) **62/927,934**

(32) **2019.10.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/057831**

(87) **WO 2021/087025 2021.05.06**

(71) Заявитель:
РИБОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Перл Николас Роберт, Васбиндер
Мелисса Мари, Кунтц Кевин Уэйн
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к пиридазиномам и родственным соединениям, которые являются ингибиторами PARP7 и применимы при лечении рака.

202291315
A1

202291315

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574151EA/023

ПИРИДАЗИНОНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ PARP7

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к пиридазинонам и родственным соединениям, которые являются ингибиторами PARP7 и применимы при лечении рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поли(АДФ-рибоза)полимеразы (Poly(ADP-ribose) polymerase - PARP) представляют собой членов семейства семнадцати ферментов, которые регулируют фундаментальные клеточные процессы, включая экспрессию генов, разложение белка и множественные клеточные ответные реакции на стресс (M. S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nat Chem Biol 14, 236-243 (2018)). Способность раковых клеток выживать в условиях стресса является фундаментальным механизмом рака и развивающимся подходом к новым терапевтическим средствам. Один член семейства PARP, PARP1, уже продемонстрировал себя как эффективную раковую мишень в связи с клеточным стрессом, вызванным повреждением ДНК, индуцированным генетической мутацией или цитотоксической химиотерапией, с помощью четырех одобренных лекарственных средств в клинической практике и нескольких других средств на последних этапах разработки (A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther 10, 5195-5208 (2017)).

Семнадцать членов семейства PARP были идентифицированы в геноме человека на основе гомологии в пределах их каталитических доменов (S. Vyas, M. Chesarone-Cataldo, T. Todorova, Y. H. Huang, P. Chang, A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology. Nat Commun 4, 2240 (2013)). Однако их каталитическая активность подпадает под три разных категории (S. Vyas et al., Family-wide analysis of poly(ADP-ribose) polymerase activity. Nat Commun 5, 4426 (2014)). Большинство членов семейства PARP катализируют перенос моно-АДФ-рибозных единиц на их субстраты (моно-PARP), тогда как остальные (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) катализируют перенос поли-АДФ-рибозных единиц на субстраты (поли-PARP). Наконец, PARP13 к настоящему времени является единственной PARP, для которой не может быть продемонстрирована каталитическая активность *in vitro* или *in vivo*.

Арил-углеводородный рецептор (aryl hydrocarbon receptor - AHR) представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, участвующий в регуляции множества клеточных функций, включая провоспалительные ответы и метаболизм ксенобиотиков (S. Feng, Z. Cao, X. Wang, Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. Biochim Biophys Acta 1836, 197-210 (2013); и B. Stockinger, P. Di Meglio, M. Gialitakis, J. H. Duarte, The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. Annu Rev Immunol 32, 403-432 (2014)). AHR может активироваться большим количеством лигандов, включая эндогенные метаболиты триптофана, такие как кинуренин (C. A. Opitz et al., An

endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197-203 (2011)), и определенные полициклические ароматические углеводороды, такие как 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин (TCDD) (K. W. Bock, Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions. *Biochem Pharmacol* 112, 1-5 (2016)). Активация AHR индуцирует экспрессию целевых генов, включая гены, участвующие в метаболизме, такие как цитохром P4501A1 и P4501B1. Активация AHR также приводит к повышению уровня целевого гена AHR, TCDD-индуцируемой поли(АДФ-рибоза)полимеразы (TIPARP, также называемой PARP7), которая функционирует как отрицательный регулятор определенных транскрипционных мишеней AHR (L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int J Mol Sci* 15, 7939-7957 (2014); и L. MacPherson et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. *Nucleic Acids Res* 41, 1604-1621 (2013)).

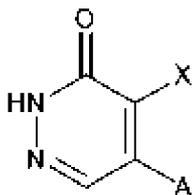
PARP7 также может регулироваться другими факторами транскрипции и сигнальными путями, включая рецептор андрогена (E. C. Bolton et al., Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev* 21, 2005-2017 (2007)), тромбоцитарный фактор роста (J. Schmahl, C. S. Raymond, P. Soriano, PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes. *Nat Genet* 39, 52-60 (2007)) и индуцируемый гипоксией фактор 1 (N. Hao et al., Xenobiotics and loss of cell adhesion drive distinct transcriptional outcomes by aryl hydrocarbon receptor signaling. *Mol Pharmacol* 82, 1082-1093 (2012)). Ген PARP7 расположен на хромосоме 3 (3q25) в области, которая часто амплифицирована при раковых заболеваниях плоскоклеточной гистологии (http://www.cbioportal.org/index.do?session_id=5ae1bcde498eb8b3d565d8b2). В полногеномном исследовании связей 3q25 была идентифицирована как локусы подверженности при раке яичников, что свидетельствует о роли PARP7 в этом типе ракового заболевания (E. L. Goode et al., A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nat Genet* 42, 874-879 (2010)). PARP7 имеет множество клеточных функций. В контексте передачи сигналов AHR PARP7 действует как механизм отрицательной обратной связи для регуляции экспрессии P4501A1 и P4501B1 (L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int J Mol Sci* 15, 7939-7957 (2014), и L. MacPherson et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. *Nucleic Acids Res* 41, 1604-1621 (2013)). Также было описано, что PARP7 АДФ-рибозилирует X-рецепторы печени, что приводит к модуляции их транскрипционной активности (C. Bindsboll et al., TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. *Biochem J* 473, 899-910 (2016)). В ходе вирусной инфекции PARP7 может связываться с вирусом Синдбиса (SINV), чтобы способствовать

деградации вирусной РНК (T. Kozaki et al., Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. Proc Natl Acad Sci U S A 114, 2681-2686 (2017)). Также в контексте вирусной инфекции АНР-индуцированная PARP7 может взаимодействовать с ТВК1, главной киназой, которая активируется в начале связанных с патогеном путей молекулярного паттерна, что приводит к активации ответа интерферона типа I и противовирусного иммунитета (T. Yamada et al., Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains Type I interferon-mediated antiviral innate defense. Nat Immunol 17, 687-694 (2016)). Было продемонстрировано, что PARP7 АДФ-рибозилирует ТВК1, что предотвращает ее активацию, тем самым подавляя ответ интерферона типа I.

На основании этих результатов вирусной инфекции можно предположить, что раковые клетки могут использовать aberrантно экспрессируемую и/или активируемую PARP7 в качестве механизма для уклонения от иммунной системы хозяина за счет подавления интерферонов типа I и, таким образом, опосредованного Т-клетками противоопухолевого иммунитета. Действительно, в ходе недавнего генетического скрининга с целью идентифицировать опухолевые факторы, которые подавляют активацию Т-клеток, PARP7 идентифицировали как попадание (D. Pan et al., A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. Science 359, 770-775 (2018)). Было продемонстрировано, что нокаут PARP7 в клеточной линии мышиной меланомы повышает пролиферацию и активацию совместно культивируемых Т-клеток, что свидетельствует о том, что ингибирование PARP7 может быть жизнеспособной стратегией для активации опосредованного Т-клетками уничтожения опухоли. Таким образом, существует постоянная потребность в разработке ингибиторов PARP7.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где составные члены определены ниже.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования активности PARP7, включающему в себя приведение в контакт соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с PARP7.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания

или нарушения у пациента, нуждающегося в лечении, причем заболевание или нарушение характеризуется сверхэкспрессией или повышенной активностью PARP7, при этом способ включает в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

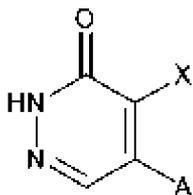
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в лечении, причем способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, который ингибирует активность PARP7, например, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении также предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для использования в терапии. В настоящем изобретении также предложены соединения, описанные в настоящем документе, для использования в терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показан эффект соединения по изобретению на средний объем опухоли в животных моделях, как описано в примере В.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:

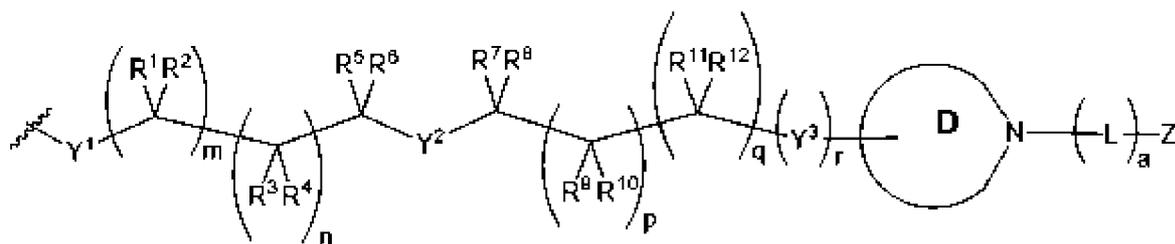


I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X представляет собой Cl, Br, F, CH₃, CF₃, CF₂H, CN, OCH₃, этил, циклопропил, SCH₃ или изопропил;

A представляет собой группу, имеющую формулу, которая представляет собой (A-1):



(A-1)

Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y или NR^YC(=O)NR^Y, причем каждый R^Y независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

L представляет собой C₁₋₃ алкилен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y или NR^YC(=O)NR^Y;

Z представляет собой H, Cu^Z, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆

галогеналкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d; причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₁₋₆ галогеналкил из Z каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^Z, галогена, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

Cy^Z выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, причем алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

Кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² каждый независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3},

SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^7 и R^9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^9 и R^{11} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^5 и R^7 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и вместе с Y^2 образуют 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^1 и R^3 вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R^3 и R^5 вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R^7 и R^9 вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R^9 и R^{11} вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} вместе образуют тройную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила,

C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкила и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил из указанного R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c1} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}

алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ галогеналкокси;

каждый R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e7} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

a равно 0 или 1;

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

причем любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, образующих кольцо, независимо выбранных из O, N и S; а также

при этом один или более образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) группами.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CF₃, Br или Cl. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CF₃. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Br или Cl. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления Y¹ представляет собой NR^Y или O. В некоторых вариантах осуществления Y¹ представляет собой NR^Y. В некоторых вариантах осуществления Y¹ представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y¹ представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y¹ представляет собой NH или O.

В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой O, NR^Y или C(=O)NR^Y. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой O, NH, NCH₃ или C(=O)NH. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой O или NR^Y. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой NR^Y. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой O, NH или NCH₃. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой NH или NCH₃. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y² представляет собой NCH₃.

В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой $C(=O)NR^Y$. В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой $C(=O)NH$. В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой $C(=O)NCH_3$. В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой $C(=O)NCH_2$. В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой $C(=O)NH$ или $C(=O)NCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^2 представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой H или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой H, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^Y из Y^3 представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ и R^{12} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ и R^{12} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ и R^{12} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^{a3} .

В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^{a3} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^{a3} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен метокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или метил; причем указанный метил необязательно замещен метокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, метил, метоксиметил, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2NHCH_2CF_3$ или $CH_2NHC(O)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, метил или метоксиметил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OR^{a3} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, необязательно замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метоксиметил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и группа R^Y из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$,

$C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и группа R^Y из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют азетидиновое кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и группа R^Y из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют азетидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопирролидиновое кольцо или пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют пирролидиновое кольцо или оксопирролидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопирролидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к

которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопиперидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексан.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой полициклическую 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо; каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из OH, F, C(O)NH₂ или CN. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2}, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой полициклическую 10-членную гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой моноциклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2}, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное OR^{a2}.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное OH.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^{cR^d}, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^{cR^d}, NR^{cR^d}, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^{cR^d}, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^cC(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, S(O)R^b, S(O)NR^{cR^d}, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^{cR^d}, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₁₋₆ галогеналкил из Z каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^Z, галогена, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^{cR^d}, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^{cR^d}, C(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^cC(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^{cR^d}, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^{cR^d}, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, S(O)R^b, S(O)NR^{cR^d}, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^{cR^d}.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^{cR^d}, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^{cR^d}, NR^{cR^d}, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^{cR^d}, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^{cR^d}; причем указанный C₁₋₆ алкил из Z необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^Z, галогена, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^{cR^d}, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^{cR^d}, NR^{cR^d}, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^{cR^d}, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^{cR^d}.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или CN.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Cy^Z .

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN , метилом или C_{1-3} галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой 5-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN , метилом или C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой пиримидинильную, пиазинильную, пиридинильную или триазолильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой пиримидинильную, пиазинильную или пиридинильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой пиримидинильную или пиазинильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой пиримидинил, замещенный CF_3 . В некоторых вариантах осуществления Cy^Z представляет собой триазолильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z выбран из 5-(трифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(трифторметил)тиазол-2-ила, 5-(трифторметил)пиазин-2-ила, 5-(дифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(дифторметил)пиазин-2-ила, 5-фторпиримидин-2-ила, 5-хлорпиримидин-2-ила, 5-хлорпиазин-2-ила, 5-бромпиримидин-2-ила, 5-цианопиридин-2-ила, 5-цианотиазол-2-ила, 5-цианопиазин-2-ила, 5-метилпиримидин-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления Cy^Z выбран из 5-(трифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(трифторметил)тиазол-2-ила, 5-(трифторметил)пиазин-2-ила, 5-цианопиридин-2-ила, 5-(дифторметил)пиримидин-2-ила, 5-хлорпиримидин-2-ила, 5-(дифторметил)пиазин-2-ила и 5-бромпиримидин-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления Cu^Z представляет собой 5-(трифторметил)пиримидин-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления m равно 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления p равно 0.

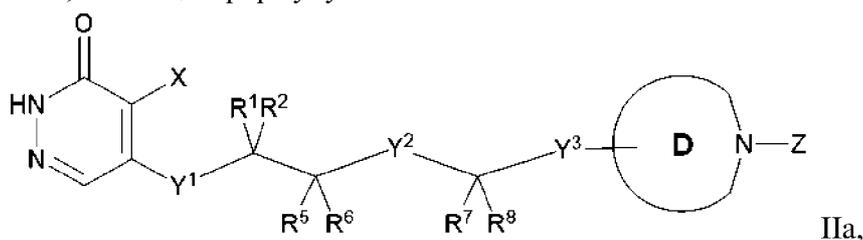
В некоторых вариантах осуществления q равно 0.

В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 0.

В некоторых вариантах осуществления a равно 0.

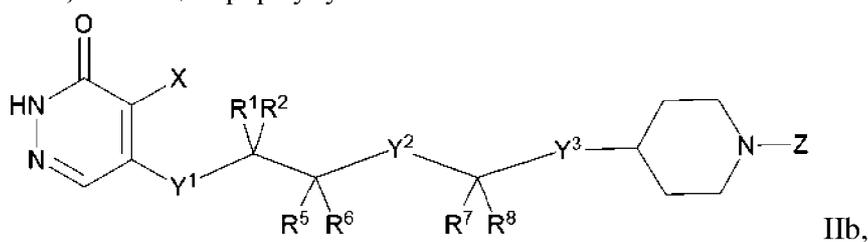
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CF_3 , Y^1 представляет собой NR^Y , Y^2 представляет собой O , Y^3 представляет собой $C(=O)NR^Y$, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H , R^5 представляет собой H , R^6 представляет собой H , R^7 представляет собой CH_2 , R^8 представляет собой H , кольцо D представляет собой пиперидин, замещенный OH , а Z представляет собой Cu^Z , причем Cu^Z представляет собой пиримидинил, замещенный CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, имеющее формулу IIa:



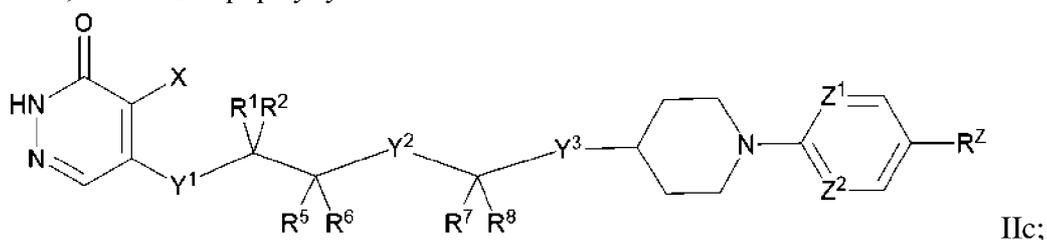
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, имеющее формулу IIb:



или его фармацевтически приемлемая соль.

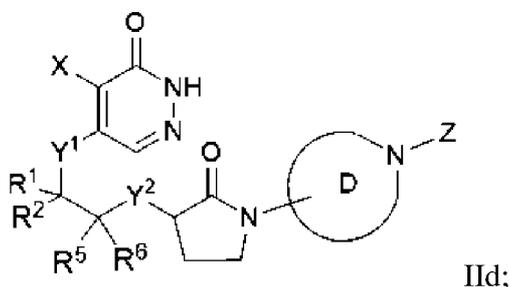
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, имеющее формулу IIc:



или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 и Z^2 каждый независимо выбран

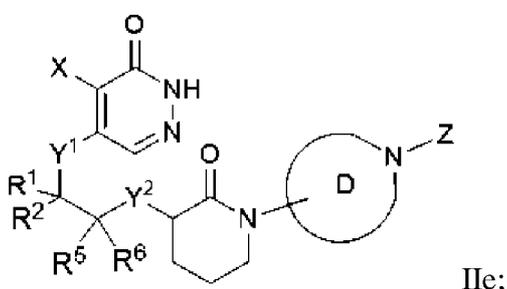
из N и CH, и при этом R^Z представляет собой галоген, CN или C_{1-3} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^Z выбран из CF_3 , CN, CF_2H и Cl.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению имеет формулу IIд:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению имеет формулу IIе:

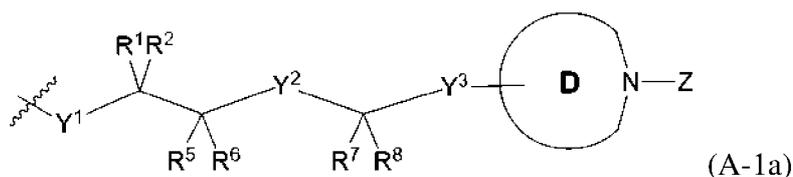


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой Cl, Br или CF_3 ;

A представляет собой группу, имеющую формулу, которая представляет собой (A-1a):



Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из O, NR^Y , $C(=O)$ и $C(=O)NR^Y$, где каждый R^Y независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

Z представляет собой Cy^Z ;

Cy^Z выбран из 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,

CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил из указанного R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R¹ и группа R^Y из Y¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y¹, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и



или R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкила и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил из указанного R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси; и

каждый R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e7} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

причем любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, образующих кольцо, независимо выбранных из O, N и S; а также

при этом один или более образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) группами.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из:

(S)-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

((S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетамида;

(S)-N-(1-(5-циано-пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;

(S)-N-этил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-N-метил-2-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

4-хлор-5-((S)-1-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)пиридазин-3(2H)-она;

4-бром-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

6-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

6-(4-((S)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-

ил)пирролидин-3-ил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-
 оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 (S)-2-(2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-N-метил-N-(1-
 (5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 5-(((2S)-1-(метил(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-
 ил)пирролидин-3-ил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-
 ил)окси)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;
 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-
 ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-
 ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-
 ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-она;
 N-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-
 ((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;
 и

N-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-
 ((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;
 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из:

(S)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-
 ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-она;
 (R)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-
 ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-она;
 5-(((S)-1-(((S)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-
 ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-
 (трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((R)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-
 ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-
 (трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 (R)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-
 ил)амино)этокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;
 (S)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-
 ил)амино)этокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;
 5-(((S)-1-(((3S,4R)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-
 ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-
 (трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((3R,4S)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

6-((R)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

6-((S)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-((1R,5S,6s)-3-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрила;

4-бром-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-хлор-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-хлор-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

(S)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропанамида;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((S)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((2S)-1-((1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

N-((S)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропил)ацетамида;

5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид; и

4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрила;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте

осуществления. Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы с помощью любого члена кольца в соответствии с допустимой валентностью. Например, термин «пиридинил», «пиридил» или «пиридиновое кольцо» может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

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

В соединениях по изобретению, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять собой разный фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей эту переменную. Например, когда структура описана как имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Используемая в настоящем документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что атом водорода заменен неводородной группой. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью.

Используемый в настоящем документе термин «C_{i-j}», где i и j представляют собой целые числа, применяемый в комбинации с химической группой, обозначает диапазон количества атомов углерода в этой химической группе, причем i-j определяют этот диапазон. Например, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от

1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, помимо прочего, химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная, *трет*-бутильная, *n*-пентильная, 2-метил-1-бутильная, 3-пентильная, *n*-гексильная, 1,2,2-триметилпропильная, *n*-гептильная и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, включает в себя фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей вплоть до полной валентности заместители атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил. Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-(галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является -OCF₃.

Используемый в настоящем документе термин «амино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к NH₂.

Используемый в настоящем документе термин «алкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают в себя метиламино, этиламино, пропиламино (*например*, *n*-пропиламино и изопропиламино) и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «диалкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (*например*, ди(*n*-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и т. п. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу

или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать в себя моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированных (т. е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолином и т. п. Гетероциклоалкильные группы могут также включать в себя гетероциклоалкильные группы в голове мостика (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один атом в голове мостика, такой как азаадмантан-1-ил и т. п.) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированных на одном атоме, например, [1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан-N-ил] и т. п.). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, или от около 3 до 8 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 15 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или от около 2 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой C₂₋₇ моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридин, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть имеет от 3 до 10 членов кольца, от 4 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах

осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин «арил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, помимо прочего, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

Используемый в настоящем документе термин «арилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы арилалкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой бензил.

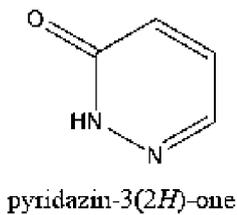
Используемый в настоящем документе термин «гетероарил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или более членов кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают в себя, помимо прочего, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или т. п. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован, при условии сохранения ароматической природы кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода или от 5 до 10 атомов углерода. В

некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероарил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть имеет от 5 до 10 атомов углерода.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предназначены, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению могут быть выделены в качестве смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения. Пример таутомерных форм пиридазин-3(2Н)-он и пиридазин-3-ол показан ниже:



Соединения по настоящему изобретению также включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одно атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включают в себя по меньшей мере один атом дейтерия.

Термин «соединение» в контексте настоящего документа подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений по настоящему изобретению или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

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

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, помимо прочего, соли

минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают в себя нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Синтез

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

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

Получение соединений по настоящему изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп может быть найдена, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая) или масс-спектрометрия, или с помощью

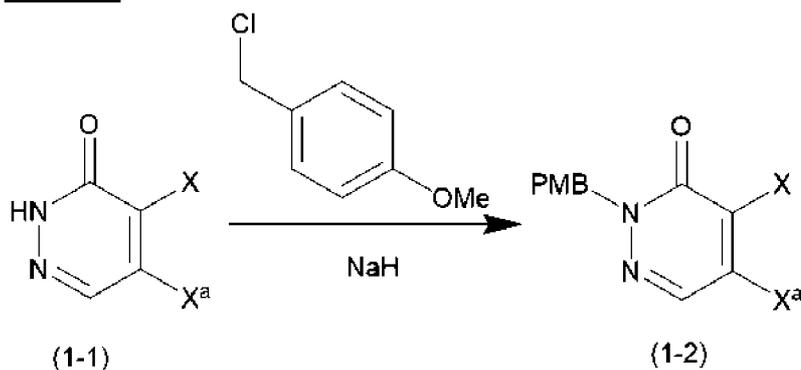
хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Выражения «температура окружающей среды», «комнатная температура» и «кт» в контексте настоящего документа понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C.

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с многочисленными путями приготовления, известными в литературе. Примеры способов синтеза для получения соединений по настоящему изобретению представлены в схемах ниже. Если не указано иное, все заместители определены в настоящем документе.

В процессе, показанном в схеме 1, соответствующим образом замещенное, содержащее галоген соединение (*m. e.* $X^a = \text{Cl}$ или Br) формулы (1-1) защищено как метоксибензиловый эфир («PMB») формулы (1-2) путем обработки метоксибензилхлоридом («PMB-Cl») в присутствии гидрида натрия (NaH).

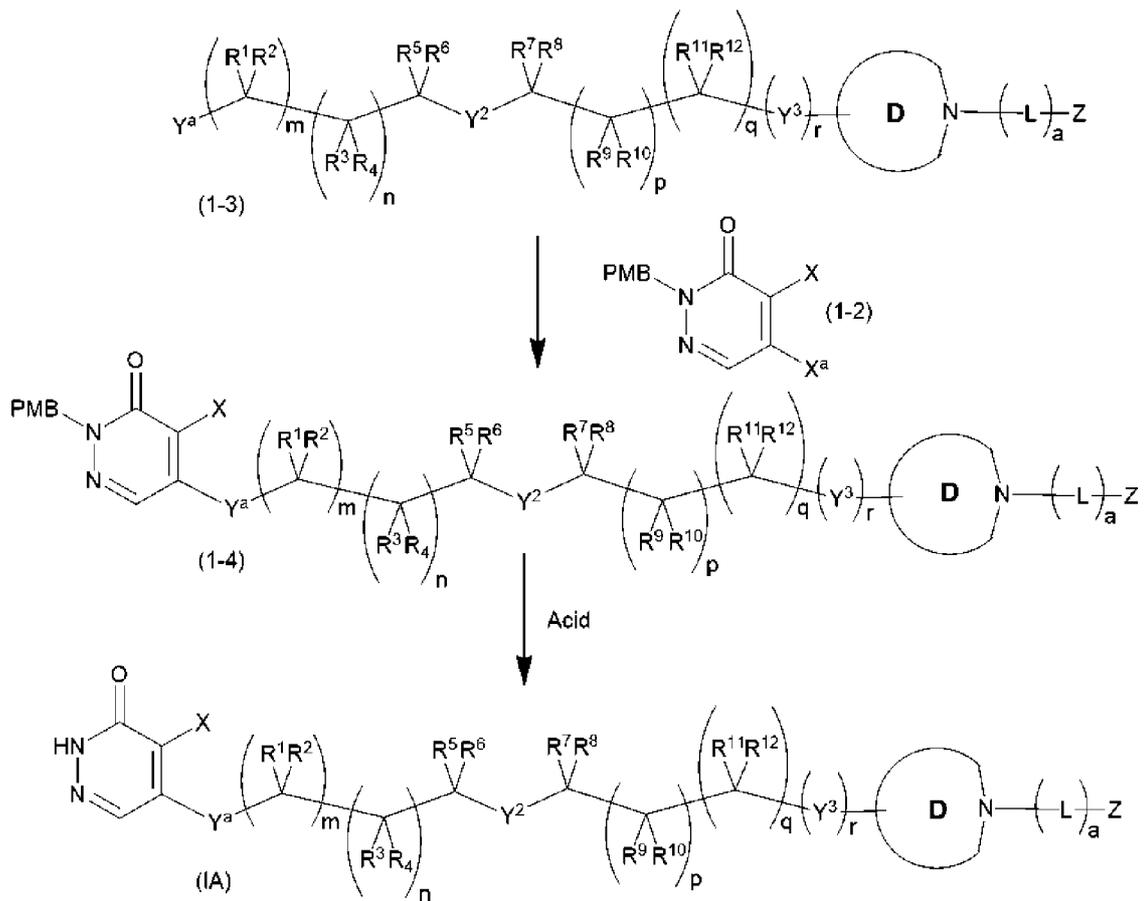
Схема 1



Соединение формулы (1-2) может вступать в реакцию с различными нуклеофилами с получением соединений формулы (I) после снятия защиты защитной группы PMB, как показано в схемах 2-4.

В процессе, показанном в схеме 2, соединение формулы (1-3) (где Y^a представляет собой O, NR^Y или S) вступает в реакцию с соединением, имеющим формулу (1-2), в присутствии основания (*например*, триэтиламина, Cs_2CO_3 или трет-бутоксид калия) с получением соединения формулы (1-4). Снятие защиты кислотой (*например*, трифторметансульфоновой кислотой в трифторуксусной кислоте или соляной кислотой) обеспечивает соединение формулы (IA).

Схема 2



Способы применения

Соединения по изобретению могут ингибировать активность PARP7. Например, соединения по настоящему изобретению можно использовать для ингибирования активности PARP7 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества соединения по настоящему изобретению в клетку, индивидууму или пациенту.

В качестве ингибиторов PARP7 соединения по настоящему изобретению применимы при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью PARP7. Например, соединения по настоящему изобретению применимы при лечении рака. В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя рак молочной железы, центральной нервной системы, эндометрия, почки, толстого кишечника, легкого, пищевода, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, головы и шеи (верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), мочевыводящих путей, толстой кишки и другие.

В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя гемопоэтические злокачественные новообразования, такие как лейкоз и лимфома. Примеры лимфом включают в себя лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, множественную миелому, В-клеточную лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL)), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), Т-клеточную лимфому,

волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта. Примеры лейкозов включают в себя острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ).

Другие виды раковых заболеваний, которые поддаются лечению путем введения соединений по настоящему изобретению, включают в себя рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак мочевого пузыря, рак кости, глиому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак желудка, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак головы и шеи (рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), раковые заболевания кишечника, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легких, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы и рак матки.

В некоторых вариантах осуществления рак, который поддается лечению путем введения соединений по настоящему изобретению, представляет собой множественную миелому, DLBCL, гепатоцеллюлярную карциному, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак головы и шеи (рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), рак почки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак матки и рак молочной железы.

Ингибиторы PARP7 по настоящему изобретению также могут иметь терапевтическое применение для лечения связанных с PARP7 нарушений в таких группах заболеваний, как кардиология, вирусология, нейродегенерация, воспаление и боль, в частности, когда заболевания характеризуются сверхэкспрессией или повышенной активностью PARP7.

Используемый в настоящем документе термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Используемый в настоящем документе термин «контактирование» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «контактирование» PARP7 или «контактирование» клетки с соединением по настоящему изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему PARP7, а также, например, введение соединения по настоящему изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий PARP7.

Используемые в настоящем изобретении термины «индивид» или «пациент», которые используются взаимозаменяемо, относятся к млекопитающим и, в частности, к

людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача.

Используемый в настоящем документе термин «лечащий» или «лечение» относится к 1) ингибированию заболевания у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*т. е.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), или 2) облегчению заболевания у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*т. е.* обращение патологии и/или симптоматики).

Используемый в настоящем документе термин «предотвращающий» или «предотвращение» относится к предотвращению заболевания у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, но который еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированная терапия

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, иммунные энхансеры, иммунодепрессанты, иммунотерапии, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (*например*, IL2, GM-CSF *и т. д.*) и/или ингибиторы киназы (тирозинкиназы или серин/треонинкиназы), эпигенетические ингибиторы или ингибиторы передачи сигналов, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в единой лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака включают в себя химиотерапевтические агенты, таргетные терапии рака, иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются противоэстрогенные агенты, включая, помимо прочего, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, помимо прочего, летрозол, анастрозол и экземестан, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегестрола ацетат) и антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака предстательной железы и других видов рака, также могут быть скомбинированы с соединениями по настоящему изобретению. Они включают в себя антиандрогены, включая, помимо прочего, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и

гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают в себя антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают в себя бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают в себя, помимо прочего, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, алкилирующие агенты (включая, помимо прочего, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (ЦитоксанTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител к молекулам контрольной точки или костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, PD-1, PD-L1 или 4-1BB, соответственно, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т. д.). Примеры антител противораковой иммунотерапии включают в себя пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб и дурвалумаб. Дополнительные противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител, направленные на поверхностные молекулы гематологических раковых заболеваний, такие как офатумумаб, ритуксимаб и алемтузумаб.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, издание 1996, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Когда соединения по настоящему изобретению используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция относится к комбинации соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть пероральным, местным (включая офтальмологический и в слизистые оболочки, в том числе интраназальная, вагинальная и ректальная доставка), легочным (например, путем ингаляции или вдвухания порошков или аэрозолей, в том числе

с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным путем), глазным или парентеральным.

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более из соединений по настоящему изобретению выше в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Для приготовления композиций по изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных упакованных порошков.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и т. п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительно составленные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие от, например, 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой

или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем

лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Терапевтическая доза соединений по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Соединения по изобретению также могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать в себя любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, противораковые агенты, вакцины, антитела, иммунные энхансеры, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и т. п.

ПРИМЕРЫ

Оборудование: спектры ЯМР¹H регистрировали при 300 или 400 МГц с помощью спектрометра Bruker AVANCE 300 МГц/400 МГц. Интерпретацию ЯМР выполняли с помощью программного обеспечения Bruker Topspin, чтобы присвоить химический сдвиг и множественность. В случаях, когда наблюдали два соседних пика одинаковой или разной высоты, эти два пика могут быть помечены как мультиплет или как дублет. В случае дублета может быть присвоена константа взаимодействия с помощью этого программного обеспечения. В любом представленном примере один или более протонов могут не наблюдаться из-за затемнения пиками воды и/или растворителя. Оборудование и условия ЖХ-МС являются следующими:

1. ЖХ (основное условие): Shimadzu LC-20AD с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A, 50*3,0 мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза: А: вода/5 mM NH₄HCO₃, В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,2 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента, 2,9 мин. Программа:

T (мин)	A(%)	B(%)
0,01	90	10
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	10

2. ЖХ (основное условие): Shimadzu LC-20ADXR с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице, колонка: Poroshell HPH-C18 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза А: 0,04% гидроксид аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,2 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента 3,0 мин
Программа:

T (мин)	A(%)	B(%)
0,01	90	10
2,0	5	95
2,7	5	95
2,8	90	10

3. ЖХ (кислое условие): Shimadzu LC-20AD с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Ascentis Express C18, 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза: А: вода/0,05% ТФУ, В: ацетонитрил/0,05% ТФУ. Скорость потока: 1,5 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента, 2,9 мин.
Программа:

T (мин)	A(%)	B(%)
0,01	90	5
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	5

4. ЖХ (кислое условие): Shimadzu LC-30AD с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Accucore C18 50*2,1 мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: вода/0,1% FA, подвижная фаза В: ацетонитрил/0,1% FA. Скорость потока: 1,0 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента 3,0 мин.
Программа:

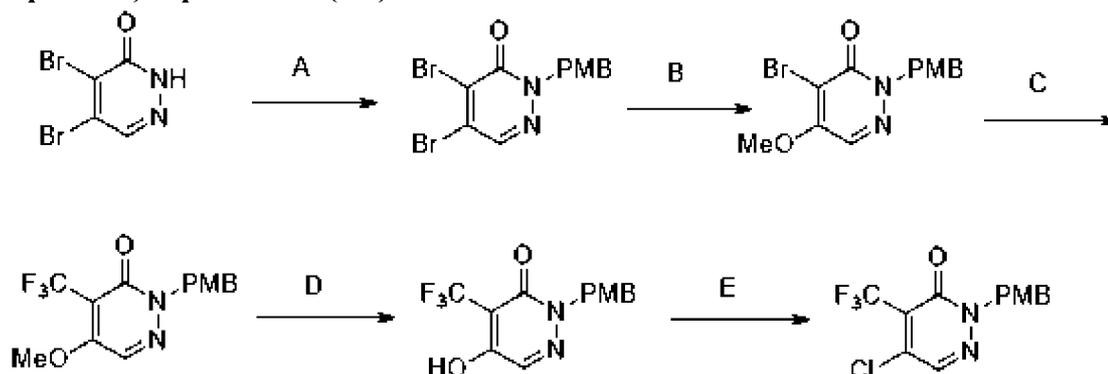
T (мин)	A(%)	B(%)
0,01	95	5
2,0	5	95
2,7	5	95
2,8	95	5

1. S: ЖХ-МС-2020, Квадруполь ЖХ/МС, источник ионов: ИЭР-ИАД, ТИС: 90~900 m/z, фрагментор: 60, скорость потока газа-осушителя: 15 л/мин, скорость потока газа азотного распылителя: 1,5 л/мин, температура газа-осушителя: 250°C, V_{сар}: 1100 В.

2. Подготовка образцов: образцы растворяли в АСН или метаноле в концентрации 1~10 мг/мл, затем фильтровали через фильтрующую мембрану 0,22 мкм. Объем впрыска: 1~10 мкл.

Определения: АСН (ацетонитрил); СН₃CN (ацетонитрил); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); CD₃OD (дейтерированный метанол); ДХМ (дихлорметан); ДЭА (диэтиламин); ДИЭА (диизопропилэтиламин); ДМФА (*N, N*-диметилформамид); ДМАР (4-диметиламинопиридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-*d*₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); экв. (эквивалент); ИЭР (ионизация электрораспылением); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); г (грамм); ч (час); НАТУ (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат); ¹H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс); HCl (соляная кислота); Гц (герц); H₂O (вода); Hex (гексаны); i-prOH (изопропиловый спирт); K₂CO₃ (карбонат калия); л (литр); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); М (моль); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм); МГц (мегагерц); мин (минуты); MtBE (метил-*трет*-бутиловый эфир); мл (миллилитры), ммоль (миллимоль); N (нормальный); NaBH(AcO)₃ (триацетоксиборогидрид натрия); NaCl (хлорид натрия); NaN (гидрид натрия); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); n-BuOH (н-бутиловый спирт); NH₄Cl (хлорид аммония); NMP (N-метил-2-пирролидон); PE (петролейный эфир); PMB (параметоксибензил); препаративная ВЭЖХ (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); кт (комнатная температура); ТЭА (триэтиламин); ТФУ (трифторуксусная кислота); tR (время удерживания); трифлатный (трифторметансульфоновый); AcOH (уксусная кислота); НАТУ (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат); Na₂CO₃ (карбонат натрия); NaBH₃CN (цианоборгидрид натрия); NaOH (гидроксид натрия); NH₃ (аммиак); Pd/C (палладий на углеводе); PMB (п-метоксибензил); СТАВ (триацетоксиборогидрид натрия); t-BuOK (трет-бутоксид калия); TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил); Tf₂O (трифторметансульфоновый ангидрид); TfOH (трифлатная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); Ti(Oi-Pr)₄ (изопропоксид титана).

Промежуточное соединение I-1: синтез 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она



Стадия А

К раствору 4,5-дибром-2,3-дигидропиридазин-3-она (250 г, 984,71 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2,5 л) добавляли NaH (59,1 г, 1477,07 ммоль, 1,50 экв., 60%) несколькими партиями при 0-10°C с последующим добавлением 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (230,3 г, 1470,53 ммоль, 1,49 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при кт. Реакционную смесь затем гасили добавлением 5 л воды/льда и экстрагировали 2×2,5 л ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Твердые вещества промывали MeOH (500 мл x 2) с получением 290 г (выход 79%) 4,5-дибром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 378,00.

Стадия В

Раствор 4,5-дибром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (290 г, 775,33 ммоль, 1 экв.) и гидроксида калия (130,5 г, 2326,00 ммоль, 3,00 экв.) в MeOH (2,5 л) перемешивали в течение 2 ч при кт. Полученную смесь концентрировали до 500 мл и твердые вещества собирали фильтрацией. Полученный осадок суспендировали в течение 1 ч в воде (1 л) с получением 232 г (выход 92%) 4-бром-5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 326,90.

Стадия С

Раствор 4-бром-5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (232 г, 713,49 ммоль, 1 экв.), метил 2,2-дифтор-2-сульфоацетата (411,2 г, 2140,44 ммоль, 3,00 экв.) и CuI (67,9 г, 356,52 ммоль, 0,50 экв.) в NMP (1,2 л) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 1,5 л воды. Полученный раствор экстрагировали 3×1 л ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку с EtOAc/петролейным эфиром (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали с получением неочищенного масла, к которому добавляли 1 л воды. Твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 100 мл MeOH с получением 170 г (выход 76%) 5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 315,10.

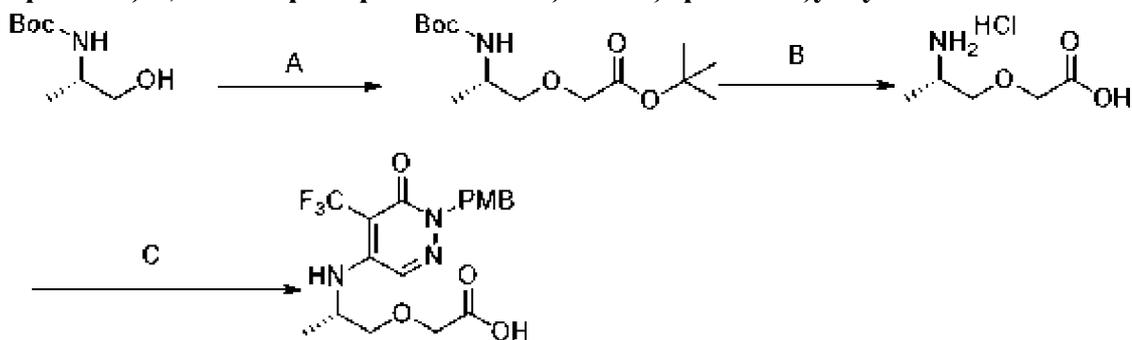
Стадия D

К раствору 5-метокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-3-она (170 г, 540,95 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (850 мл) по каплям добавляли TMSI (140 г, 699,67 ммоль, 1,29 экв.) при 20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при 85°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 850 мл воды, полученный раствор экстрагировали 3×850 мл ДХМ и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органические слои концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, а затем перекристаллизовывали с MtBE с получением 120 г (выход 74%) 5-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС [M+H]⁺ 301,07.

Стадия E

К раствору 5-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-3-она (110 г, 366,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (550 мл) по каплям добавляли оксалил дихлорид (93 г, 732,75 ммоль, 2,00 экв.) при 0-5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при кт. Реакционную смесь затем гасили добавлением 550 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 108 г (93%) 5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 319,04 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (30 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

Промежуточное соединение I-2: синтез (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты

*Стадия A*

К раствору трет-бутил (S)-1-(гидроксипропан-2-ил)карбамата (5,00 г, 28,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА при 0°C (80 мл) порционно добавляли NaN (60% дисперсия в масле, 3,4 г, 85,6 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при этой температуре и к этой суспензии добавляли трет-бутил 2-бромацетат (7,30 г, 57 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C, а затем добавляли воду (60 мл). Раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 3×50 мл солевого раствора. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3:7) с получением 2,8 г (выход 34%) трет-бутил (S)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)ацетата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290,20 $[M+H]^+$.

Стадия B

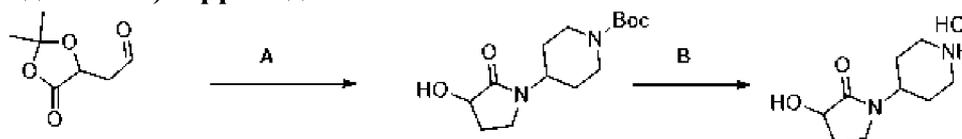
Раствор трет-бутил 2-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропокси]ацетата (2,80 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (30 мл) перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали с получением 2,5 г неочищенного гидрохлорида (S)-2-(2-аминопропокси)уксусной кислоты в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 133,15 $[M+H]^+$.

Стадия C

Раствор 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (3,00 г,

9,4 ммоль, 1,00 экв.; промежуточное соединение I-1), ТЭА (2,86 г, 28,2 ммоль, 3,0 экв.) и гидрохлорида (S)-2-(2-аминопропокси)уксусной кислоты (2,50 г, 14,7 ммоль, 1,6 экв.) в *i*-PrOH (100 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали и неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1), с получением 1,9 г (выход 49%) (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 415,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-3: синтез гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она



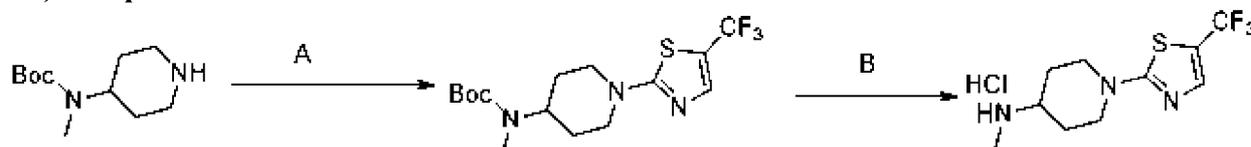
Стадия А

Раствор 2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегида (6,00 г, 37,9 ммоль, 1,0 экв.), уксусной кислоты (2,73 г, 45,5 ммоль, 1,2 экв.) и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (15,2 г, 75,9 ммоль, 2,0 экв.) в DCE (100 мл) перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (24,0 граммов, 114 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до pH 8 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана. Органические слои объединяли и промывали 50 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и 50 мл солевого раствора. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (8:2), с получением 5,1 г (выход 47%) *трет*-бутил 4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 285,2 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор *трет*-бутил 4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (30 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали с получением 1,8 г неочищенного гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 185,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-4: синтез N-метил-1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-амина



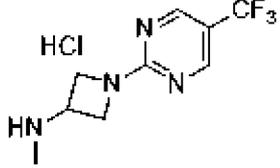
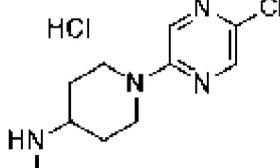
Стадия А

Раствор трет-бутил метил(пиперидин-4-ил)карбамата (214 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-5-(трифторметил)тиазола (232 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (207 мг, 1,49 ммоль, 1,5 экв.) в NMP (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Добавляли воду (20 мл) и полученный раствор экстрагировали 3×15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (2/3), с получением 343 мг (выход 94%) трет-бутил метил(1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 366,1 [M+H]⁺.

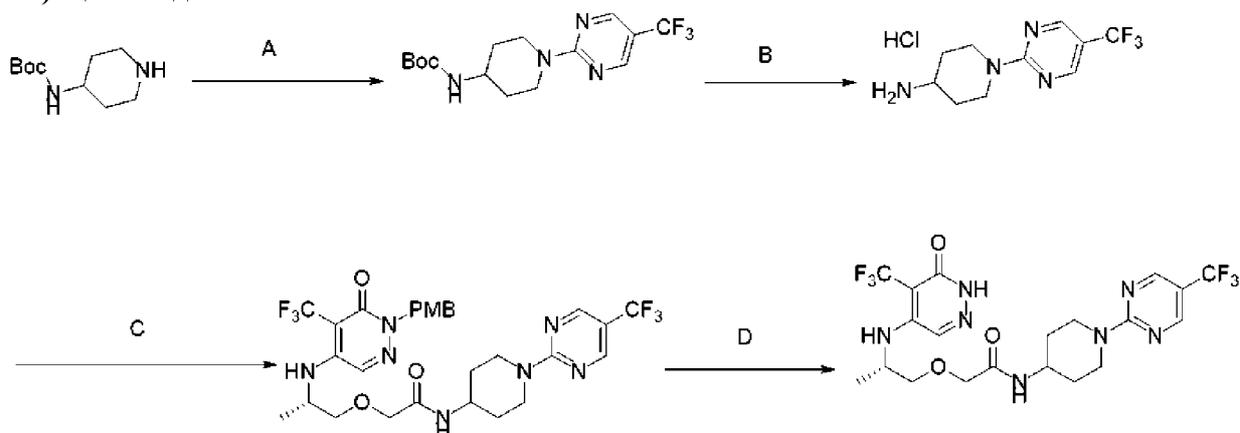
Стадия В

Раствор трет-бутил метил(1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (343 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 часа, а затем смесь концентрировали с получением 275 мг (выход 97%) гидрохлорида N-метил-1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-амина в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 266,00 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения I-5-I-6 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза N-метил-1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-амина (промежуточное соединение I-4), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости.

№ промежуточного соединения	Структура	Аналитические данные
I-5	 <p>Гидрохлорид (N-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)азетидин-3-амина</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 233,25 [M+H] ⁺
I-6	 <p>Гидрохлорид N-метил-1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-амина</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 261,1 [M+H] ⁺

Пример 1: Синтез (S)-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида



Стадия А

Раствор трет-бутил пиперидин-4-илкарbamата (2,00 г, 9,98 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (1,82 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,38 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (50 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Добавляли воду (200 мл) и твердые вещества собирали фильтрацией с получением *tert*-бутил 1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарbamата (3,7 г, выход 96%, чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 347,15 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил 1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарbamата (2,31 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв., чистота 90%) в 4N HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением гидрохлорида 1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (1,27 г, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 247,20 [M+H]⁺.

Стадия С

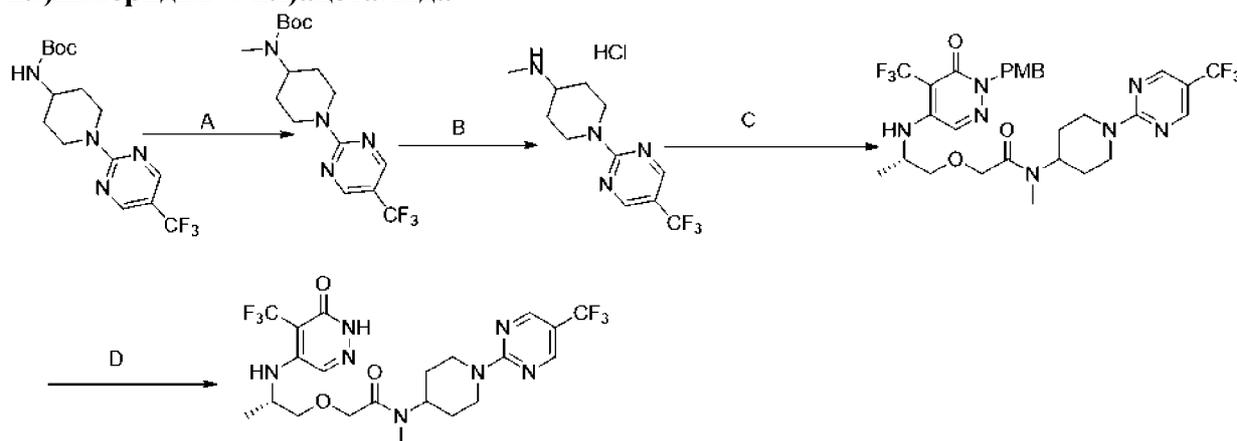
Раствор (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты (200 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв., чистота 50%; промежуточное соединение I-2), ДИЭА (187 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.), NATU (183 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (119 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После концентрирования остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H_2O/CH_3CN (31/69), с получением (S)-2-(2-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (51 мг, выход 15%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 644,20 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (S)-2-(2-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (49 мг, 0,076 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (1,00 мл) при 0°C добавляли трифлатную кислоту (0,10 мл) и раствор поддерживали при этой температуре в течение 1 часа. Добавляли ледяную воду (30 мл) и значение pH раствора доводили до pH 7 с помощью насыщенного водного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃CN (50/50), с получением (S)-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (14 мг, выход 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 524,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,46-6,39 (м, 1H), 4,62 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,22-4,15 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,52 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,16 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,80 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 2: Синтез (S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида



Стадия А

Раствор трет-бутил 1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамата (2,31 г, 6,67 ммоль, 1,00 экв.; пример 1, стадия А) при 0°C в ДМФА обрабатывали NaN (800 мг, 20,0 ммоль, 3,0 экв., 60% дисперсия в минеральном масле). Через 15 минут добавляли йодметан (0,95 г, 6,67 ммоль, 1,0 экв.) и раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 50 мл воды и твердые вещества собирали фильтрацией с получением *tert*-бутил метил(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,65 г, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 361,20 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил метил(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,65 г, 4,578 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в 1,4-диоксане (16 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением гидрохлорида N-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)пиперидин-4-амина (1,21 г, выход 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 261,20 [M+H]⁺.

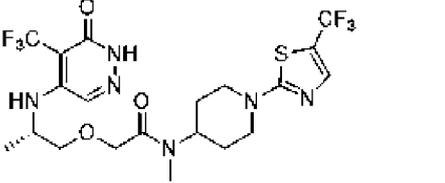
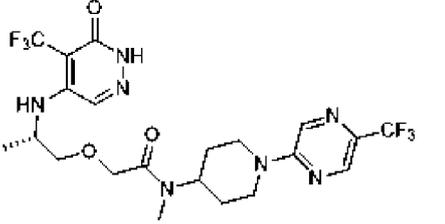
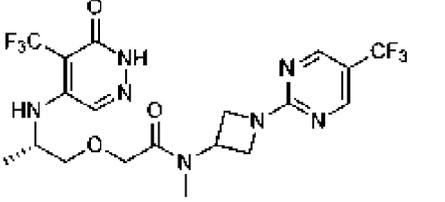
Стадия С

Раствор (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты (200 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв., промежуточное соединение I-2), гидрохлорида N-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (125 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), ДИЭА (187 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) и НАТУ (183 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После концентрирования остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃CN (26/74), с получением (S)-2-(2-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (117 мг, выход 29%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 658,25[M+H]⁺.

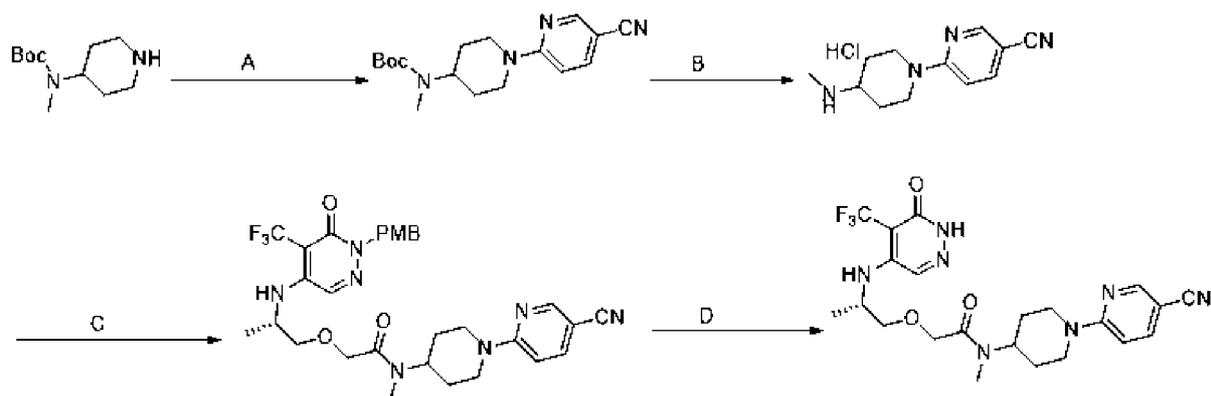
Стадия D

Раствор (S)-2-(2-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (115 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (2,00 мл) при 0°C обрабатывали трифлатной кислотой (0,20 мл) и поддерживали при этой температуре в течение 20 мин. Добавляли ледяную воду (30 мл) и значение pH раствора доводили до pH 7 с помощью насыщенного водного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃CN (42/58), с получением (S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (18 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 538,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 6,75-6,50 (шир., 1H), 4,86 (д, J=12,6 Гц, 2H), 4,60-4,40 (ротамер А, м, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,22-4,12 (м, 3H), 3,85-3,79 (ротамер В, м, 1H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,10-2,89 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 3H), 1,80-1,50 (м, 4H), 1,23 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Примеры 3-5 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза (S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (см. пример 2), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости.

Пример №	Структура	Аналитические данные
3	 <p>(S)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 543,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70 (т, J=1,5 Гц, 1H), 6,79-6,59 (м, 1H), 4,57-4,42(м, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 4,02-3,91 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 3,27-3,12(м, 2H), 2,68 (д, J=8,7 Гц, 3H), 1,91-1,62 (м, 3H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
4	 <p>(S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 538,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,47 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,73-6,50(м, 1 H), 4,62-4,58 (м, 3 H), 4,34-4,19(м, 3 H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,10-2,91 м, 2 H), 2,68 (д, J=9,3 Гц, 3H), 1,71 -1,60 (м, 4H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 3H).</p>
5	 <p>((S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510,20; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,80-6,71 (м, 1H), 5,34-5,24 (м, 1H), 4,45-4,15 (м, 7H), 3,54 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 3H).</p>

Пример 6. Синтез (S)-N-(1-(5-цианопиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида



Стадия А

Раствор трет-бутил метил(пиперидин-4-ил)карбамата (1,00 г, 4,666 ммоль, 1,00 экв.), 6-хлорникотинитрила (0,52 г, 3,733 ммоль, 0,80 экв.) и K_2CO_3 (0,64 г, 4,666 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (50 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Добавляли 150 мл воды и твердые вещества собирали фильтрацией с получением трет-бутил (1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (970 мг, выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 317,10.

Стадия В

Раствор трет-бутил (1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (960 мг, 3,034 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали с получением гидрохлорида 6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)никотинитрила (810 мг, выход 99%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 217,20.

Стадия С

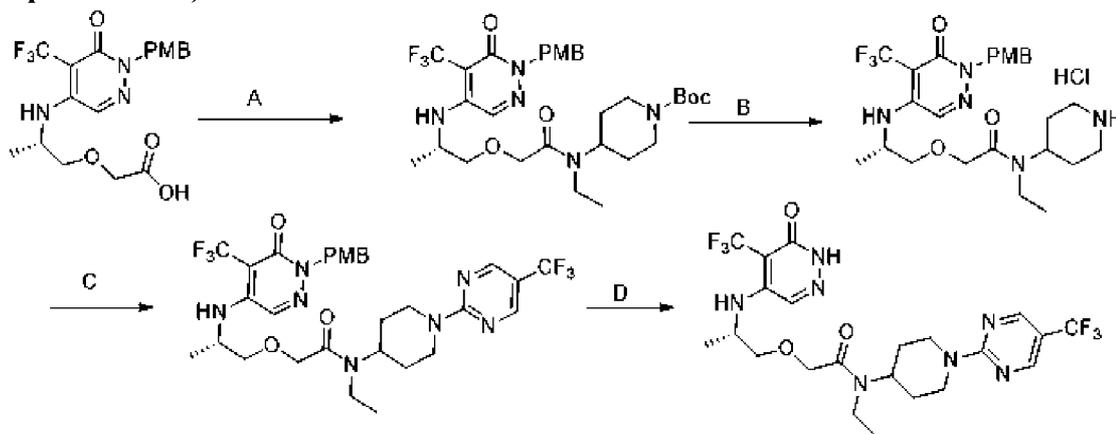
Раствор (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты (77 мг, 0,185 ммоль, 1,00 экв., промежуточное соединение I-2), гидрохлорида 6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)никотинитрила (26 мг, 0,120 ммоль, 0,65 экв.), ДИЭА (23 мг, 0,185 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (46 мг, 0,120 ммоль, 0,65 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 1 часа. После концентрирования остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H_2O/CH_3CN (37/63), с получением (S)-N-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метилацетамида (51 мг, выход 43%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 614,25.

Стадия D

К раствору (S)-N-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метилацетамида (50 мг, 0,081 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (1,00 мл) при 0°C добавляли трифлатную кислоту (0,10 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. Добавляли ледяную воду (30 мл) и значение pH раствора доводили до 7 с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл

этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (51/49), с получением (S)-N-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида (15 мг, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,20, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (с, 1H), 8,48 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 4,71-4,50 (м, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,15(с, 2H), 3,80 -3,75 (м, 1H), 3,60 -3,50 (м, 2H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,67 (д, $J=9,6$ Гц, 3H), 1,78-1,52 (м, 4H), 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 7. Синтез (S)-N-этил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида



Стадия А

Раствор (S)-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты (414 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-2), НАТУ (380 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), ДИЭА (260 мг, 2 ммоль, 2,00 экв.) и *трет*-бутил 4-(этиламино)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, с получением 200 мг (выход 32%) трет-бутил (S)-4-(N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 626,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В

Раствор трет-бутил (S)-4-(N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор концентрировали в вакууме с получением 130 мг (выход 78%) гидрохлорида (S)-N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(пиперидин-4-

ил)ацетамида в виде масла желтого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 526,25 [M+H]⁺.

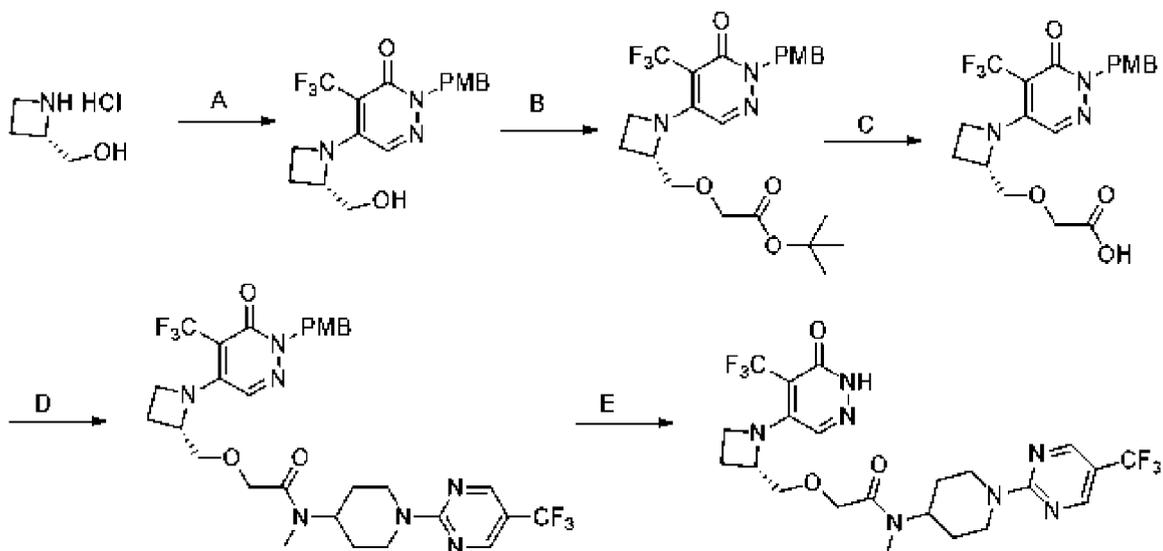
Стадия С

Раствор (S)-N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(пиперидин-4-ил)ацетамида (130 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (104 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и гидрохлорида 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (46 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 140 мг (выход 83%) (S)-N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 672,25 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор (S)-N-этил-2-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (140 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте (3 мл) при 0°C обрабатывали трифлатной кислотой (0,3 мл) и поддерживали при этой температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и значение pH доводили до 6 с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 80 мг (выход 69%) (S)-N-этил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 552,20 [M+H]⁺; ¹НЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,47 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 4,82 (д, J=13,1 Гц, 2H), 4,27 (с, 1H), 4,18 (д, J=3,5 Гц, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,15 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,01-2,89 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 4H), 1,18 (т, J=5,8 Гц, 3H), 1,12-0,93 (м, 3H).

Пример 8. Синтез (S)-N-метил-2-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида



Стадия А

Раствор гидрохлорида (S)-азетидин-2-илметанола (1,20 г, 9,71 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (2,80 мл) и 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (3,20 г, 10,0 ммоль, 1,03 экв.; промежуточное соединение I-1) в этаноле (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 2,0 г (выход 55%) (S)-5-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 370,15 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор (S)-5-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (738 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил 2-хлорацетата (604 мг, 4,01 ммоль, 2,01 экв.) и NaH (60% дисперсия в масле, 240 мг, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при 0°C. После концентрирования остаток очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением *трет*-бутил (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)ацетата 430 мг (выход 44%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 483,15 [M+H]⁺.

Стадия С

Раствор *трет*-бутил (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)ацетата (420 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и раствор концентрировали с получением 490 мг (выход 92%) (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428,10 [M+H]⁺.

Стадия D

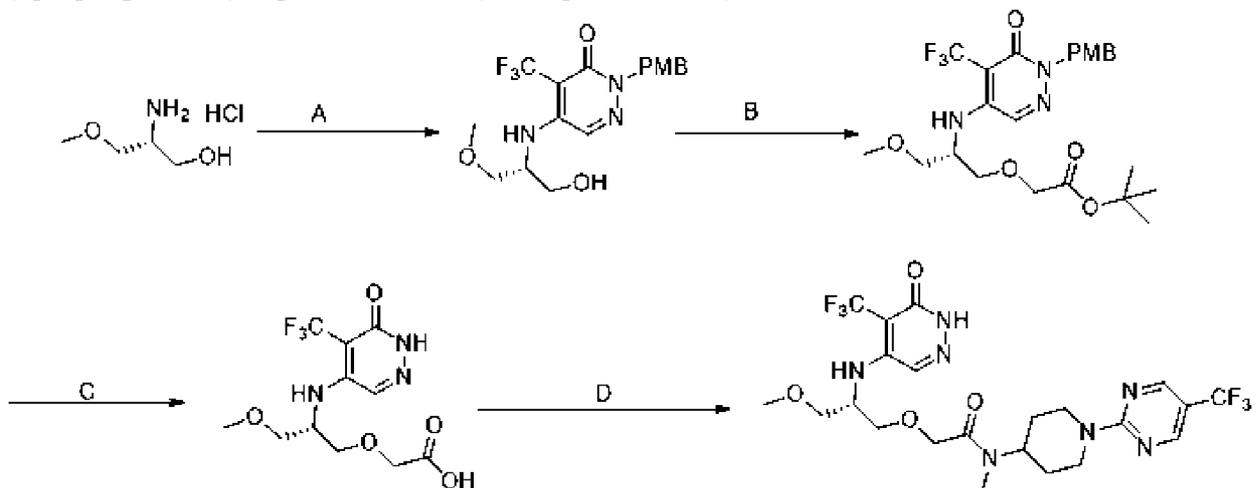
Раствор (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-

дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)уксусной кислоты (274 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), ДИЭА (408 мг, 3,16 ммоль, 3,0 экв.) и НАТУ (600 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Остаток очищали непосредственно обращенно-фазной хроматографией, элюируя H_2O/CH_3CN , с получением 533 мг (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (выход 76%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 670,20[M+H]⁺

Стадия E

Раствор (S)-2-((1-(1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (520 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) и трифторметансульфоновой кислоты (0,33 мл) в трифторуксусной кислоте (3,3 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 20 мл воды и значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного Na_2CO_3 . Полученный раствор экстрагировали 3×15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H_2O/CH_3CN , с получением 65 мг (S)-N-метил-2-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида (15%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550,15 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,36 (д, J=10,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 4,89-4,78 (м, 3H), 4,57-4,52 (м, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,88 (др, 1H), 3,77 (дд, J=10,2, 4,5 Гц, 2H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,67 (д, J=16,7 Гц, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,71-1,46 (м, 4H).

Пример 9. Синтез (S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида



Стадия A

Раствор гидрохлорида метил (R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ола (4,00 г, 28,3

ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (8,58 г, 84,8 ммоль, 3,0 экв.) и 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (9,00 г, 28,24 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-1) в *i*-PrOH (40 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (7:3), с получением 10,5 г (выход 96%) (R)-5-((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 388,10[M+H]⁺.

Стадия В

К раствору (R)-5-((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (2,0 г, 5,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл) при 0°C порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 207 мг, 5,16 ммоль, 1,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 минут, а затем к полученному раствору добавляли трет-бутил 2-бромацетат (2,01 г, 10,33 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 30 мл воды и полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1), с получением 300 мг (выход 12%) трет-бутил (S)-2-(3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 502,20 [M+H]⁺.

Стадия С

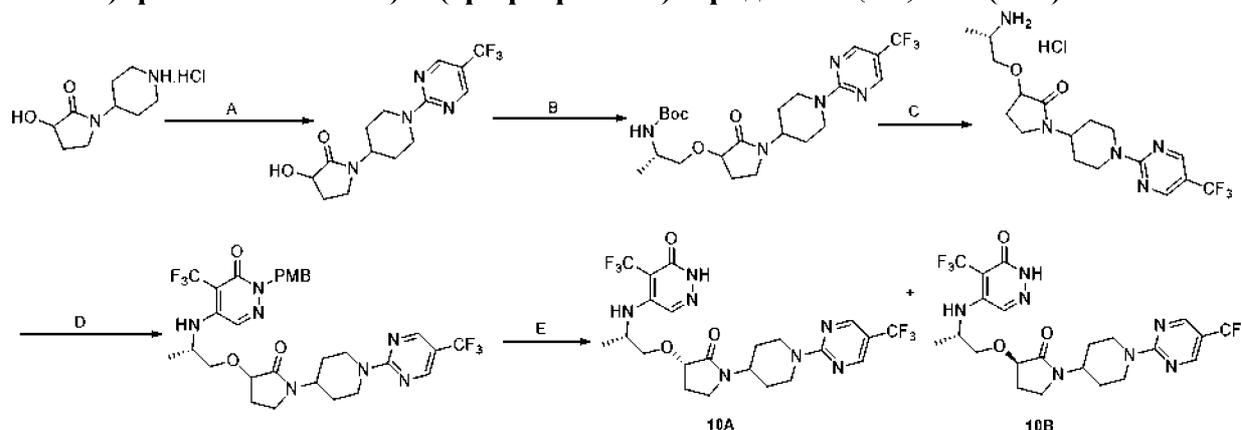
Раствор трет-бутил (S)-2-(3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетата (240 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте/трифлатной кислоте (5:1, 2,4 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл) и значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя H₂O/CH₃CN (7:3), с получением 60 мг (выход 39%) (S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 326,10 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор (S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)уксусной кислоты (55 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), N-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (48 мг, 0,19 ммоль, 1,10 экв.), NATU (71 мг, 0,19 ммоль, 1,10 экв.) и ДИЭА (44 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли 10 мл воды и полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли

и сушили над безводным сульфатом натрия. После концентрирования неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (45:55), с получением 16 мг (выход 17%) (S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 12,48 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,70-6,55 (м, 1H), 4,82 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,53-4,41 (м, 1H), 4,48-4,29 (м, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,58 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,47 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,65 (д, $J=8,9$ Гц, 3H), 1,80-1,61 (м, 4H).

Пример 10. Синтез 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (10A) и 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (10B)



Стадия А

Раствор гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (600 мг, 2,72 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-3), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (496 мг, 2,72 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (751 мг, 5,44 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (40 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60°C . Добавляли воду (30 мл), твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в печи при пониженном давлении с получением 550 мг (выход 61%) 1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В

Раствор 1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она (550 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (60 мл) при 0°C порциями обрабатывали NaNH (60% дисперсия в масле, 200 мг, 4,99 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C . Затем порциями добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилата (593 мг, 2,5 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре добавляли 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли

и промывали 3×30 мл солевого раствора. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/гексаном (9:1), с получением 480 мг (выход 59%) трет-бутил (S)-1-(1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-илкарбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 488,2 [M+H]⁺.

Стадия С

Раствор трет-бутил (S)-1-(1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-илкарбамата (480 мг, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (30 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали с получением 420 мг гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 388,2 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (157 мг, 1,56 ммоль, 3,0 экв.) и 5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-она (165 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (40 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После концентрирования неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (9:1), с получением 280 мг (выход 81%) 5-((S)-1-(1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 670,2 [M+H]⁺.

Стадия E

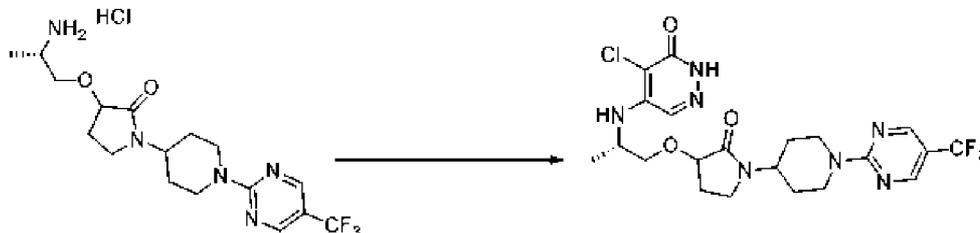
Раствор 5-((S)-1-(1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (280 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (15 мл) при 0°C обрабатывали трифлатной кислотой (1,50 мл). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C значение pH раствора довели до 8 с помощью насыщенного водного бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×70 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией и дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 масс./10 mM NH₃-MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; 10% В в течение 14 мин; 220/254 нм) с получением разделенных соединений. Стереохимию присвоили на основании рентгеновской кристаллической структуры изомера В из примера 10 (10В).

Пример 10, изомер А (10А). 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (59 мг, 35%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС:

(ИЭР, m/z): 550,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,39-6,30 (м, 1H), 4,85-4,82 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,10-4,04 (дт, J=12,7, 6,8 Гц, 2H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,5 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=10,1, 4,7 Гц, 1H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 5H), 1,18 (д, J=6,5 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; обнаружение при 254 нм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 масс./ 0,1% ДЭА, подвижная фаза В: EtOH, 15% подвижная фаза В; скорость потока: 1 мл/мин; tR=1,472 мин.

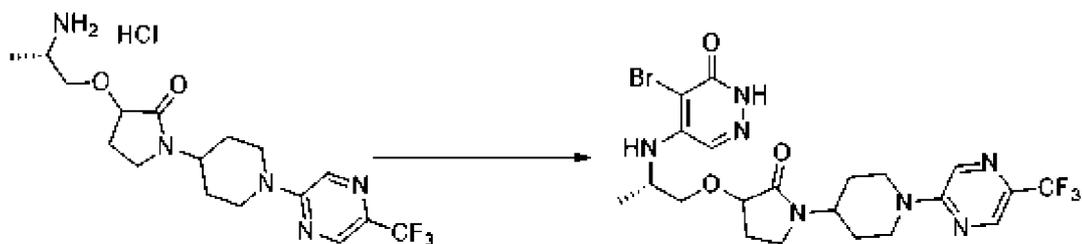
Пример 10, изомер В (10В). 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (92 мг, 54%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС: (ИЭР, m/z): 550,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,39-6,30 (м, 1H), 4,84-4,81 (м, 2H), 4,18-4,08 (м, 3H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,5 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=10,1, 4,7 Гц, 1H), 3,25-3,24 (м, 1H), 3,18-3,11 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 1H), 1,79-1,45 (м, 5H), 1,18 (д, J=6,5 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; обнаружение при 254 нм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 масс./0,1% ДЭА, подвижная фаза В: EtOH, 15% подвижная фаза В; скорость потока: 1 мл/мин; tR=2,209 мин.

Пример 11. Синтез 4-хлор-5-((S)-1-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)пиридазин-3(2H)-она



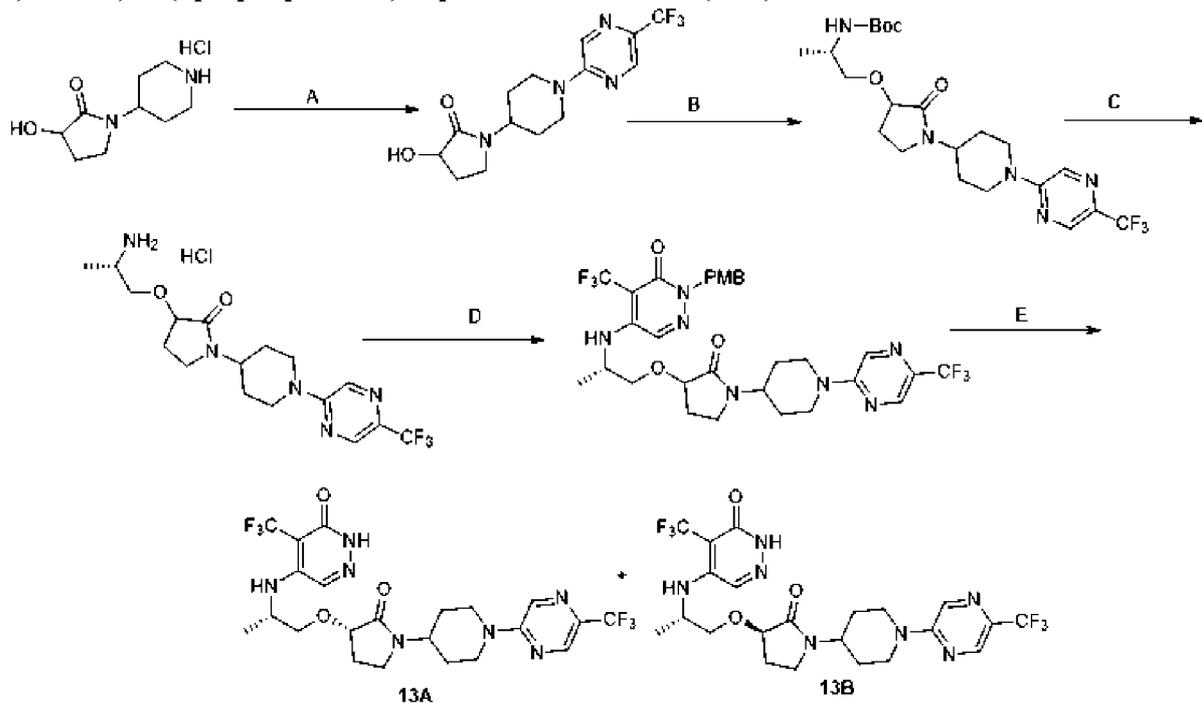
Раствор 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (60 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.; см. пример 10, стадия С), 4,5-дихлорпиридазин-3(2H)-она (38 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (83 мг, 0,82 ммоль, 5,3 экв.) в n-BuOH (3 мл) перемешивали в течение 15 часов при 100°C. Остаток очищали колонкой с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃CN (60/40). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6 мг (выход 8%) 4-хлор-5-((S)-1-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 516,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 7,96 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 2H), 4,24-4,06 (м, 3H), 4,00-3,86 (м, 1H), 3,72 (дд, J=9,7, 4,6 Гц, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,42-2,27 (м, 1H), 1,89-1,87 (м, 1H), 1,85-1,63 (м, 4H), 1,31 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 12. Синтез 4-бром-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)пиридазин-3(2H)-она



Раствор гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (90 мг, 0,212 ммоль, 1,00 экв.; см. пример 13, стадия С), 4,5-дибромпиридазин-3(2Н)-она (54 мг, 0,213 ммоль, 1,00 экв.) и Et₃N (65 мг, 0,637 ммоль, 3,00 экв.) в н-бутиловом спирте (2 мл) перемешивали в течение 3 дней при 100°C. Полученный раствор концентрировали и очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN (53/47), с получением неочищенного желаемого продукта. Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 11 мг (выход 9%) 4-бром-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2Н)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 560,10 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 5,90-5,79 (м, 1H), 4,65-4,45 (м, 2H), 4,20-4,00 (м, 3H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,30-2,90 (м, 4H), 2,30-2,11 (м, 1H), 1,79-1,51 (м, 5H), 1,15 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 13. 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2Н)-он (13А) и 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2Н)-он (13В)



Стадия А

Раствор гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (717 мг, 3,26 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-3), 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (654 мг, 3,58 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (900 мг, 6,51 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Добавляли воду и полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Органические слои промывали 3×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку и элюировали дихлорметаном/метанолом (97:3) с получением 702 мг (выход 65%) 3-гидрокси-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 331,15 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору метил 3-гидрокси-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (680 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6 мл) при 0°C порциями добавляли NaNH (60% дисперсия в масле, 82 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при этой температуре, а затем к полученному раствору добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилата (537 мг, 2,27 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 0°C добавляли 5 мл воды и смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (39:61), с получением 500 мг (выход 50%) трет-бутил ((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 488,25[M+H]⁺.

Стадия С

Раствор трет-бутил ((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем концентрировали в вакууме с получением 200 мг (выход 84%) гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 388,20[M+H]⁺.

Стадия D

Раствор гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (150 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (78 мг, 0,77 ммоль, 2,0 экв.) и 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (136 мг, 0,43 ммоль, 1,1 экв.; промежуточное соединение I-1) в EtOH (5,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 60°C. Полученную смесь концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (85:15), с получением 160 мг (выход 62%) 2-(4-метоксибензил)-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. (ЭР, m/z):

670,20 [M+H]⁺.

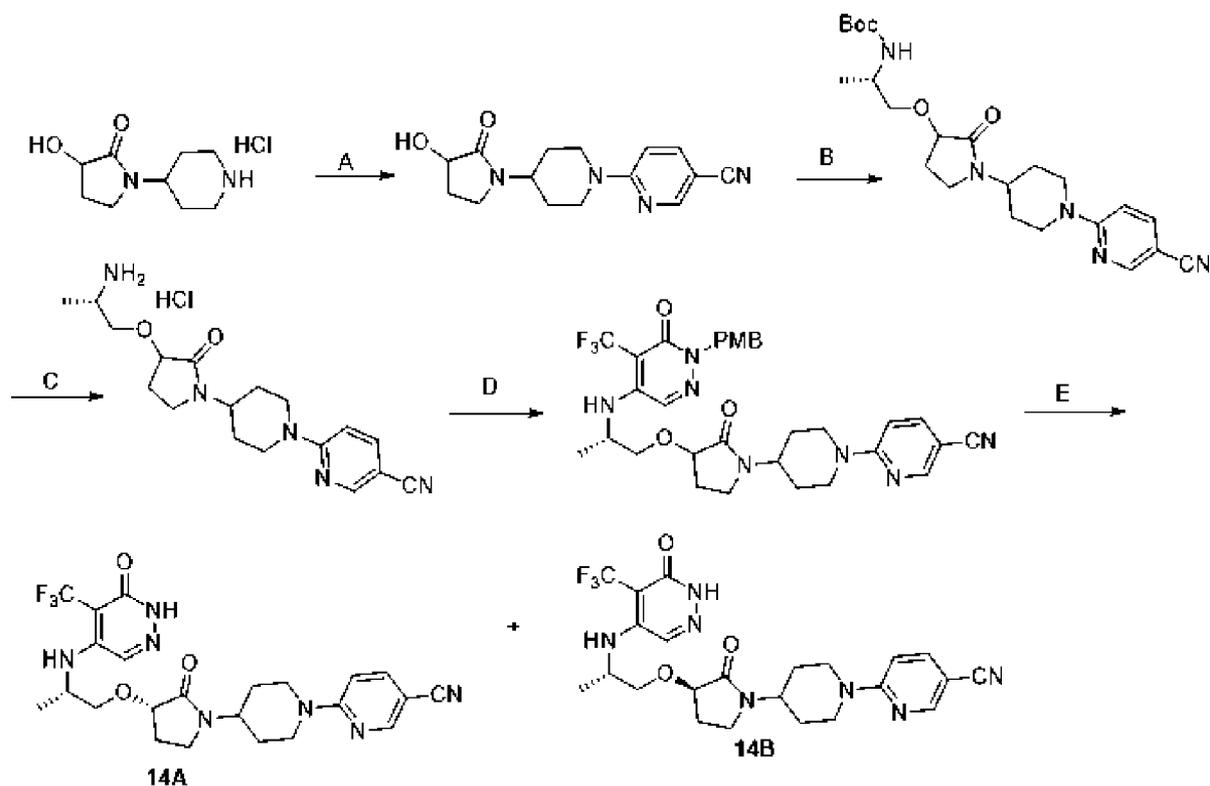
Стадия E

Раствор 2-(4-метоксибензил)-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (150 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (3,00 мл) при 10°C обрабатывали трифлатной кислотой (0,3 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 10°C. Добавляли 5 мл ледяной воды и значение pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата, а органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией с получением смеси изомеров. Смесь дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ: (CHIRALPAK IG, 2,0*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 масс./10 mM NH₃-MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; 50% В в течение 19 мин; 220/254 нм) с получением желаемых изомеров. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

Пример 13, изомер А (13А). 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (23 мг, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,47 (д, J=3,1 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,45-6,32 (м, 1H), 4,59 (д, J=13,6 Гц, 2H), 4,18 -4,07 (м, 3H), 3,84 (дд, J=10,0, 4,2 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=10,0, 6,9 Гц, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 3H), 2,25-2,17 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 5H), 1,18 (д, J=6,0 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: (CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Нех:ДХМ=3:1 масс./0,1% ДЭА : EtOH=80 : 20; 1,0 мл/мин, t_R=2,423 мин.)

Пример 13, изомер В (13В). 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (45 мг, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,47 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,46-6,32 (м, 1H), 4,59 (д, J=13,4 Гц, 2H), 4,18 -4,07 (м, 3H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,6 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=10,0, 6,9 Гц, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,16-2,99 (м, 3H), 2,25-2,17 (м, 1H), 1,81-1,56 (м, 5H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: (CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Нех:ДХМ=3:1 масс./0,1% ДЭА : EtOH=80 : 20; 1,0 мл/мин, t_R=3,085 мин.)

Пример 14. Синтез 6-(4-((S)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (14А) и 6-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (14В)



Стадия А

Раствор гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (700 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-3), 6-хлорникотинонитрила (440 мг, 3,18 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,30 г, 9,41 ммоль, 2,97 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Полученный раствор разбавляли 10 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 530 мг (выход 58%) 6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 287,20 $[M+H]^+$.

Стадия В

К раствору 6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (286 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60% суспензия в минеральном масле, 133 мг, 3,33 ммоль, 3,3 экв.) при 0°C и раствор перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (261 мг, 1,10 ммоль, 1,10 экв.) и раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Добавляли воду и полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H_2O/CH_3CN (40/60), с получением 200 мг (выход 45%) трет-бутил ((2S)-1-((1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 444,30 $[M+H]^+$.

Стадия С

Раствор трет-бутил ((2S)-1-((1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (180 мг, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь

концентрировали в вакууме с получением 120 мг (выход 78%) гидрохлорида 6-(4-(3-((S)-2-аминопропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 344,15 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор гидрохлорида 6-(4-(3-((S)-2-аминопропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (110 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (101 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.; промежуточное соединение I-1) и N-метилморфолина (97 мг, 0,96 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (2 мл) перемешивали в течение 12 часов при 60°C. Смесь концентрировали в вакууме и остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (9/1), с получением 70 мг (выход 23%) 6-(4-(3-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 626,25 [M+H]⁺.

Стадия E

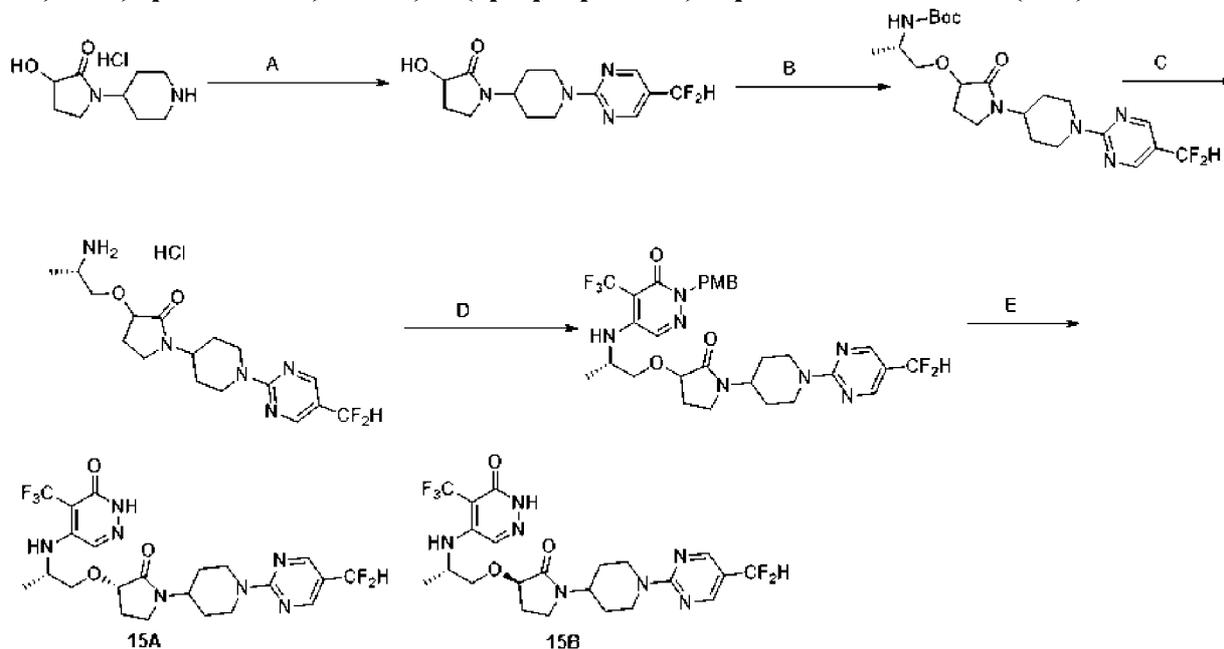
Раствор 6-(4-(3-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (40 мг, 0,064 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (3 мл) при 0°C обрабатывали трифторметансульфоновой кислотой (0,3 мл) и перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. Добавляли 10 мл ледяной воды и значение pH раствора доводили до 5~6 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN (60/40), с получением смеси изомеров. Продукт дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex:EtOH=1:1 масс./8 ммоль/л NH₃-MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; 50% В: в течение 18 мин; 220/254 нм) с получением разделенных изомеров. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

Пример 14, изомер А (14А). 6-(4-((S)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (11 мг, выход 33%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 506,20 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,40 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,2, 0,8 Гц, 1H), 4,64 (м, J=13,5 Гц, 2H), 4,19- 4,10 (м, 3H), 3,99 (дд, J=9,8, 3,8 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=9,8, 6,8 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=9,7, 3,6 Гц, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 4H), 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: (CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин; t_R=2,167 мин).

Пример 14, изомер В (14В). 6-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-

1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрил (14 мг, выход 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 506,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,72 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,2, 0,8 Гц, 1H), 4,64 (м, J=13,5 Гц, 2H), 4,19- 4,10 (м, 3H), 3,99 (дд, J=9,8, 3,8 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=9,8, 6,8 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=9,7, 3,6 Гц, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 4H), 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: (CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Нех масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; tR=3,159 мин).

Пример 15. Синтез 5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (15A) и 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (15B)



Стадия А

Раствор гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (1,20 г, 5,437 ммоль, 1,99 экв.; промежуточное соединение I-3), 2-хлор-5-(дифторметил)пиримидина (450 мг, 2,735 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (2,27 г, 16,43 ммоль, 6,01 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение 15 часов при 80°C. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃CN (1:1), с получением 450 мг (выход 46%) 1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-1-пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 313,20 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору 1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-1-пирролидин-2-она (150 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN (120 мг, 3,00 ммоль, 6,25 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C и

перемешивали в течение 10 мин. К раствору добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (177 мг, 0,746 ммоль, 1,55 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением 0,2 мл 20% водного карбоната натрия. Раствор концентрировали и неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя H₂O/CH₃OH (40/60), с получением 224 мг (выход 50%) трет-бутил ((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 470,15 [M+H]⁺.

Стадия С

Раствор трет-бутил ((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (250 мг, 0,532 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали с получением 220 мг (выход 71%) гидрохлорида 3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 370,15[M+H]⁺.

Стадия D

Раствор гидрохлорида 3-[(2S)-2-аминопропокси]-1-[1-[5-(дифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]пирролидин-2-она (220 мг, 0,542 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-она (189 мг, 0,593 ммоль, 1,09 экв.) и ТЭА (180 мг, 1,779 ммоль, 3,28 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Смесь концентрировали, разбавляли 100 мл этилацетата и промывали 2×20 мл насыщенного водного хлорида аммония. Водные слои объединяли и экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя 100% этилацетатом, с получением 107 мг (выход 30%) 5-(((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 652,50 [M+H]⁺.

Стадия E

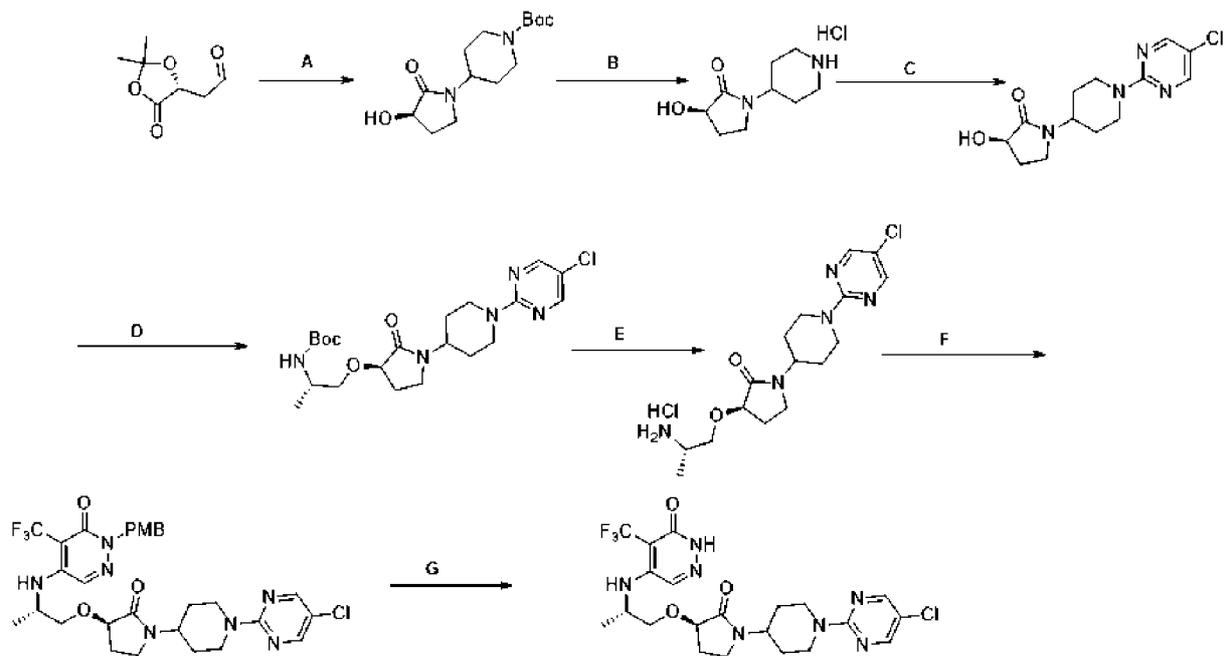
Раствор 5-(((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (100 мг, 0,153 ммоль, 1,00 экв.) в трифторметансульфоновой кислоте/ТФУ=1:10 (1,5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 15 мл H₂O. Значение pH раствора довели до 7-8 с помощью 20% водного карбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN. Продукт дополнительно

очищали хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех масс./8 ммоль/л NH₃-MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 50% В в течение 16 мин; 220/254 нм). Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

Пример 15, изомер А (15А). 5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (16 мг, выход 32%, твердое вещество грязно-белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 532,25 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,54 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,96 (т, J=55,5 Гц, 1H), 6,41-6,32 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,08-4,04 (м, 2H), 3,83 (дд, J=10,0, 4,3 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=10,1, 7,0 Гц, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,73-1,48 (м, 5H), 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см, 3 мкм; Нех масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин; rT=2,642 мин.

Пример 15, изомер В (15В). 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (25 мг, выход 50%, твердое вещество грязно-белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 532,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,54 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,96 (т, J=55,5 Гц, 1H), 6,41-6,32 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,08-4,03 (м, 2H), 3,83 (дд, J=10,0, 4,3 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=10,1, 7,0 Гц, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 1H), 1,73-1,66 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см, 3 мкм; Нех масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин; rT=4,415 мин.

Пример 16. Синтез 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она



Стадия А

Раствор (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегида (3,47 г, 21,941 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (6,40 г, 31,955 ммоль, 1,46 экв.) и уксусной кислоты (2,64 г, 43,962 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (200 мл) перемешивали в течение 15 минут. Добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (14,00 г, 66,042 ммоль, 3,01 экв.) и раствор перемешивали в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Добавляли 300 мл насыщенного водного NaHCO_3 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×200 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (75/25), с получением 2,9 г (выход 46%) трет-бутил (R)-4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 285,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В

Раствор трет-бутил (R)-4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,90 г, 10,2 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и 4N HCl в диоксане (30 мл) перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Раствор концентрировали с получением 2,2 г (выход 98%) гидрохлорида (R)-3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 185,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С

Раствор гидрохлорида (R)-3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (700 мг, 3,172 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (1310 мг, 9,479 ммоль, 2,99 экв.) и 2,5-дихлорпиримидина (492 мг, 3,303 ммоль, 1,04 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80°C . Добавляли 25 мл воды и полученный раствор экстрагировали 3×20 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/MeOH (10:1), с получением 750 мг (выход 80%) (R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 297,05 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (350 мг, 1,179 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (6 мл) при 0°C порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 236 мг, 5,901 ммоль, 5 экв.). К раствору добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилата (420 мг, 1,770 ммоль, 1,50 экв.). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Добавляли 0,5 мл воды и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃OH (7/3), с получением 490 мг (выход 82%) трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 454,15[M+H]⁺.

Стадия E

Раствор трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (490 мг, 1,079 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (10,00 мл) и 4N HCl в диоксане (5,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали с получением 420 мг (выход 90%) гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 354,15[M+H]⁺.

Стадия F

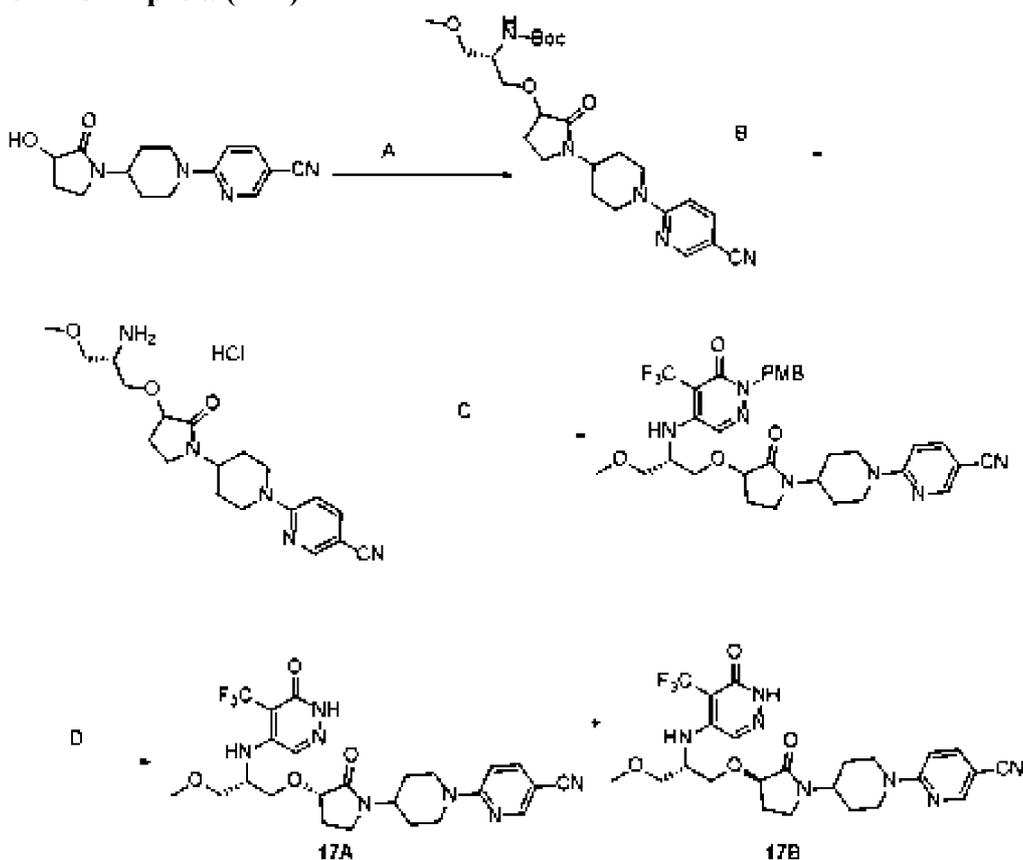
Раствор гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (210 мг, 0,538 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (190 мг, 1,878 ммоль, 3,49 экв.) и 5-хлор-2-[(4-метоксибензил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-она (205 мг, 0,643 ммоль, 1,20 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 4 часов при 50°C. Смесь концентрировали, разбавляли 60 мл этилацетата и промывали 2×20 мл насыщенного водного NH₄Cl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3/1), с получением 240 мг (выход 70%) 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 652,50 [M+H]⁺.

Стадия G

Раствор 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-

(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (230 мг, 0,362 ммоль, 1,00 экв.) в трифторметансульфоновой кислоте/ТФУ=1:10 (2,50 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли 15 мл воды и значение pH раствора доводили до 7-8 с помощью 20% водного бикарбоната натрия. Раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 99 мг 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 516,15 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,36-6,33 (м, 1H), 4,70-4,67 (м, 2H), 4,18-4,02 (м, 3H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,6 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=10,0, 4,7 Гц, 1H), 3,34-3,21 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,25-2,23 (м, 1H), 1,74-1,69 (м, 1H), 1,60-1,51 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 17. Синтез 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (17A) и 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (17B)



Стадия А

К раствору 6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (300 мг, 1,048 ммоль, 1,00 экв.; пример 14, стадия А) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (126 мг, 5,239 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 10

мин при 0°C и затем добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (336 мг, 1,26 ммоль, 1,2 экв.). Раствор перемешивали в течение дополнительного 1 часа при 0°C. Добавляли 20 мл метанола и раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией С18, элюируя водой/АСN (30/70), с получением 121 мг (выход 24%) трет-бутил ((2S)-1-((1-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)-3-метоксипропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 474,25 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил ((2S)-1-((1-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)-3-метоксипропан-2-ил)карбамата (121 мг, 0,256 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (8 мл) перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме с получением 89 мг (выход 93%) гидрохлорида 6-(4-(3-((S)-2-амино-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 374,10 [M+H]⁺.

Стадия С

Раствор 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (61 мг, 0,191 ммоль, 1,00 экв.; промежуточное соединение I-1), гидрохлорида 6-(4-(3-((S)-2-амино-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (71 мг, 0,191 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (58 мг, 0,574 ммоль, 3,0 экв.) в этаноле (4,00 мл) перемешивали в течение 4 часов при 70°C на масляной бане. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (10:1), с получением 60 мг (выход 48%) 6-(4-(3-((S)-3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 656,20 [M+H]⁺.

Стадия D

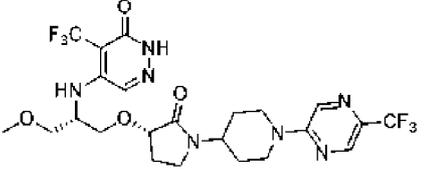
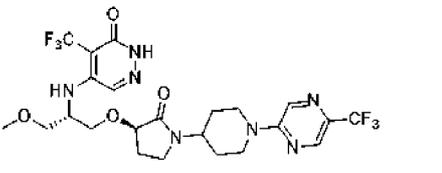
Раствор 6-(4-(3-((S)-3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (54 мг, 0,082 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (2 мл) при 0°C обрабатывали трифлатной кислотой (0,2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Добавляли 10 мл ледяной воды и значение pH раствора доводили до 8 с помощью 40% водного гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/АСN (60/40), с получением смеси изомеров. Диастереомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех масс./8 mM NH₃-MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 50% В в течение 22 мин;

220/254 нм). Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

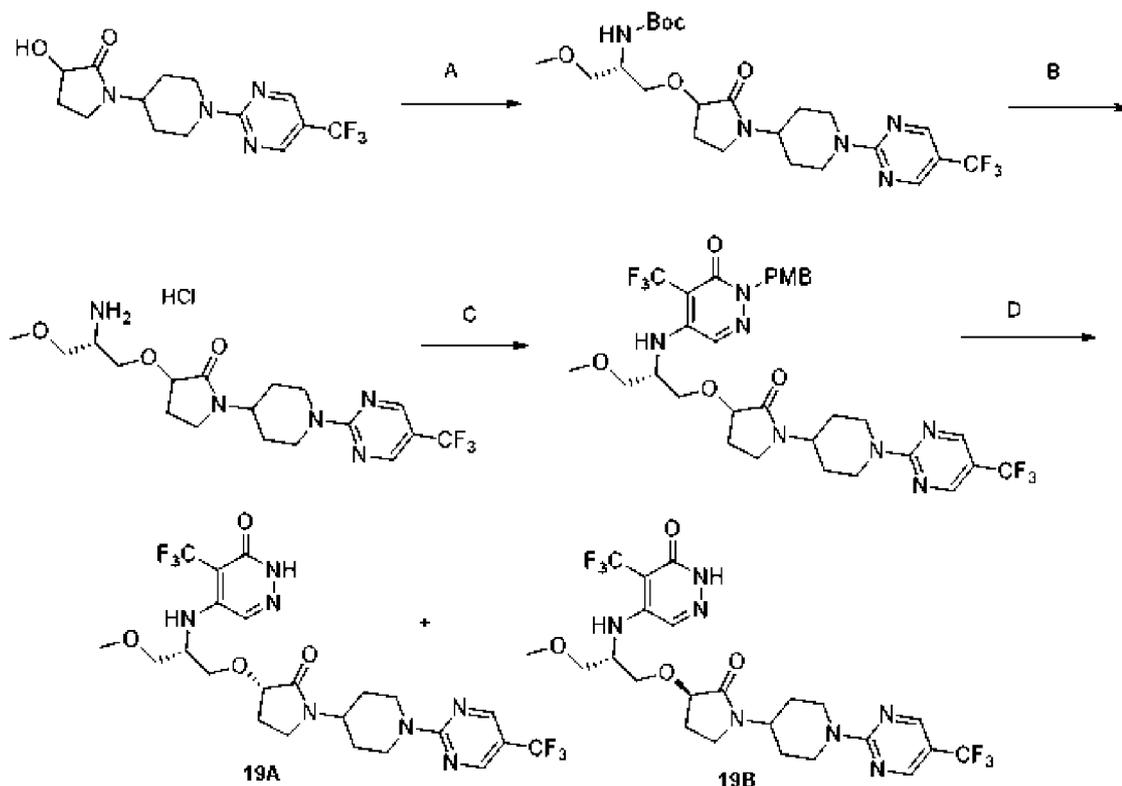
Пример 17, изомер А (17А). 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (5,3 мг, выход 12%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 536,20[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,1Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,33-6,28 (м, 1H), 4,58 -4,50 (м, 2H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,48 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,28-3,27 (м, 3H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,27-2,19 (м, 1H), 1,73-1,48 (м, 5H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин; rT=2,405 мин.

Пример 17, изомер В (17В). 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (9 мг, выход 20%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 536,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,33-6,28 (м, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,11-4,01 (м, 2H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,49 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,29-3,26 (м, 3H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,15-3,08(м,1H) , 3,03-2,94(м, 2H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,73 -1,48 (м, 5H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин; rT=3,678 мин.

Пример 18 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила и 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (см. пример 17), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

Пример №	Структура	Аналитические данные
18А	 <p data-bbox="432 504 874 862">5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пириазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="903 210 1428 963">ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,46 (д, J=4,2 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,41-6,29 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 2H), 4,34-4,27 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,90 (дд, J=10,2, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=10,2, 6,5 Гц, 1H), 3,48 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,31-3,30(м, 3H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,29-2,17 (м, 1H), 1,75-1,54 (м, 5H); Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50мм, 3мкм; Нех масс./ 0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин; rT=1,858 мин.</p>
18В	 <p data-bbox="432 1303 874 1662">5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиридазин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="903 987 1428 1785">ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 8,49-8,43 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,31-6,23 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 2H), 4,33-4,28 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,90 (дд, J=10,2, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=10,2, 6,5 Гц, 1H), 3,49 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,28-3,27 (м, 3H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,78-1,56 (м, 5H); Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Нех масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1 мл/мин; rT=2,577 мин.</p>

Пример 19. Синтез 5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (19А) и 5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (19В)



Стадия А

К раствору 3-гидрокси-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (500 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 121 мг, 3,02 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при этой температуре в течение 15 минут по каплям добавляли раствор 2,2-диоксида трет-бутил (S)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилата (605 мг, 2,26 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Добавляли 50 мл воды и раствор экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя EtOAc/петролевым эфиром (11:9), с получением 500 мг (выход 64%) трет-бутил ((2S)-1-метокси-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 518,20 [M+H]⁺

Стадия В

Раствор трет-бутил ((2S)-1-метокси-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (500 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После концентрирования неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H₂O/CH₃CN (1:1), с получением 260 мг (выход 65%) 3-((S)-2-амино-3-метоксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,20 [M+H]⁺.

Стадия С

Раствор 3-((S)-2-амино-3-метоксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (250 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (286 мг, 0,90 ммоль, 1,50 экв.; промежуточное соединение I-1) и N-метилморфолина (91 мг, 0,90 ммоль, 1,50 экв.) в CH₃CN (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Раствор разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя EtOAc/петролевым эфиром (7:13), с получением 100 мг (выход 24%) 5-(((2S)-1-метокси-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 700,20 [M+H]⁺

Стадия D

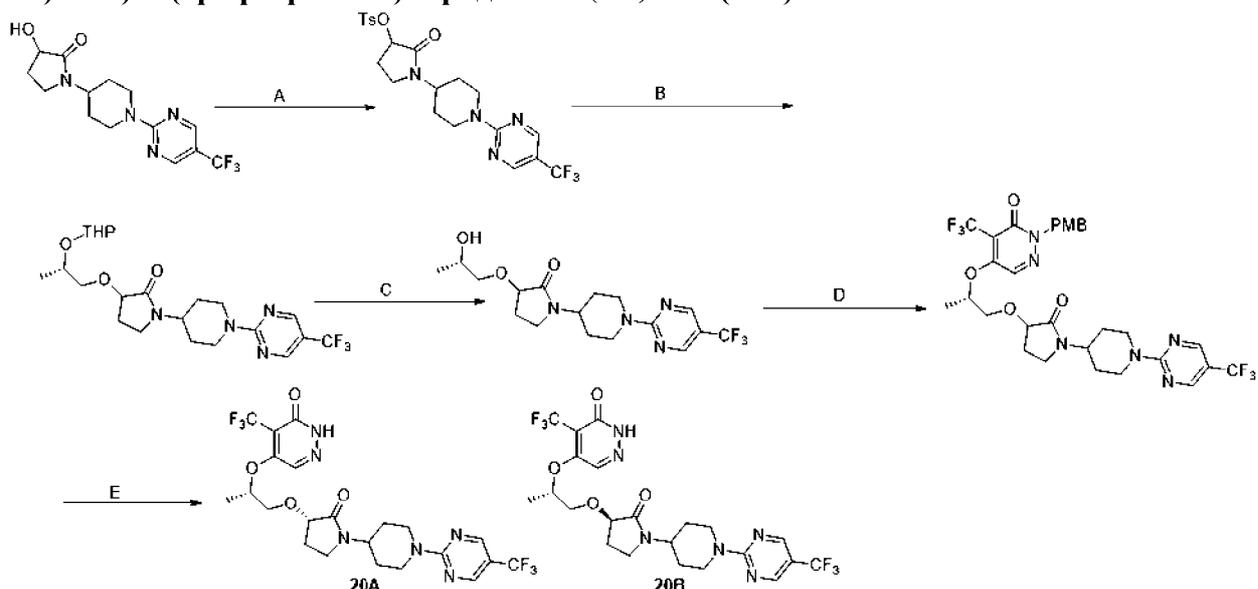
Раствор 5-(((2S)-1-метокси-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (90 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (1,00 мл) и трифлатной кислоте (0,20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток разбавляли 20 мл воды и pH доводили до 7~8 с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой C18, элюируя H₂O/CH₃CN (16:29). Продукт дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (8 ммоль/л NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 18 мл/мин; 50% В в течение 20 мин; 220/254 нм). Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10B.

Пример 19, изомер А (19A). 5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (20,8 мг, выход 28%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,37-6,30 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,90 (дд, J=10,0 Гц, 3,6Гц, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 3H), 3,23-3,17 (м, 1H), 3,17-2,97 (м, 3H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,78-1,49 (м, 5H); Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Нех : EtOH=50:50; скорость потока=1,3 мл/мин; t_T=1,33 мин.

Пример 19, изомер В (19B). 5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (25,0 мг, выход 34%, твердое вещество

белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580,20 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,49 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 4,86-4,77 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,90 (дд, $J=10,0$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,28-3,27 (м, 3H) 3,24-3,21 (м, 1H), 3,18-2,97 (м, 3H), 2,31-2,19 (м, 1H), 1,77-1,49 (м, 5H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex : EtOH=50:50; скорость потока: 1,3 мл/мин; $rT=2,91$ мин

Пример 20. Синтез 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (20A) и 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (20B)



Стадия А

Раствор 3-гидрокси-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (500 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.), хлорида 4-метилбензолсульфоната (864 мг, 4,53 ммоль, 2,99 экв.) и ТЭА (612 мг, 6,06 ммоль, 4,00 экв.) в ДХМ (15 мл) перемешивали в течение 4 часов при 25°C. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 500 мг (выход 68%) 2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ила 4-метилбензолсульфоната в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 485,20 $[M+H]^+$.

Стадия В

Раствор (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (264 мг, 1,65 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (4 мл) при 0°C обрабатывали NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 67 мг, 1,65 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (4 мл) и перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. Добавляли 2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил 4-метилбензолсульфонат (400 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.) и раствор

перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли 20 мл насыщенного водного NH_4Cl и этилацетата. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали 5 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 450 мг 3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде масла коричневого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 473,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия С

Раствор 3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (900 мг, 1,91 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (6 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:2), с получением 250 мг (выход 34%) 3-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 389,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D

Раствор 3-((S)-2-гидроксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (75 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (184 мг, 0,58 ммоль, 3,64 экв.; промежуточное соединение I-1) и трет-бутоксид калия (65 мг, 0,58 ммоль, 3,65 экв.) в ДХМ (3,00 мл) перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл ДХМ и промывали 50 мл H_2O и 50 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя EtOAc /петролейным эфиром (7/3), с получением 70 мг (выход 66%) 2-(4-метоксибензил)-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 671,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E

Раствор 2-(4-метоксибензил)-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (65 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (1 мл) и трифлатной кислоте (0,20 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой и доводили до pH 7~8 с помощью насыщенного водного Na_2CO_3 . После концентрирования неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (52:48). Продукт дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех масс./8 mM NH_3 -MeOH, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; 50% В в течение 15 мин; 220/254 нм.) Относительную стереохимию

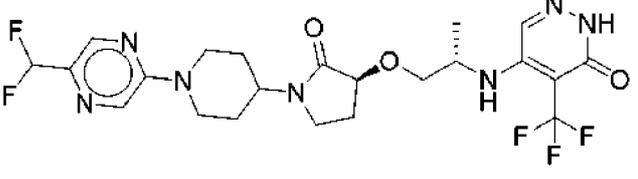
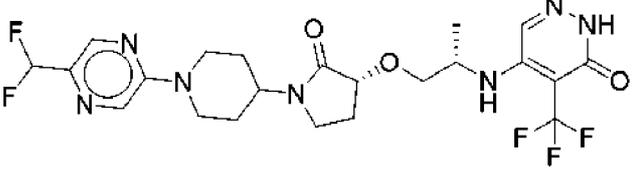
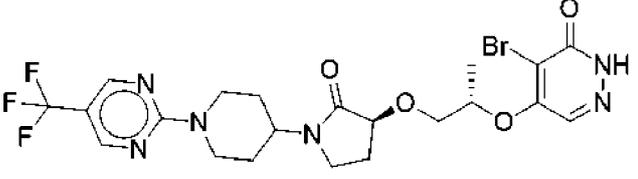
соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10А.

Пример 20, изомер А (20А). 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (13 мг, выход 24%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 551,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,22 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 5,22-5,12 (м, 1H), 4,86-4,76 (м, 2H), 4,11-3,94 (м, 3H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 2H), 2,24-2,13 (м, 1H), 1,68-1,47 (м, 5H), 1,27 (д, J=6,2 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока: 1,0 мл/мин; rT=1,981 мин.

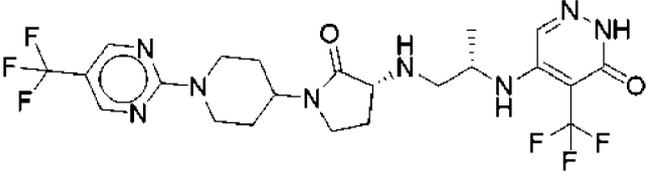
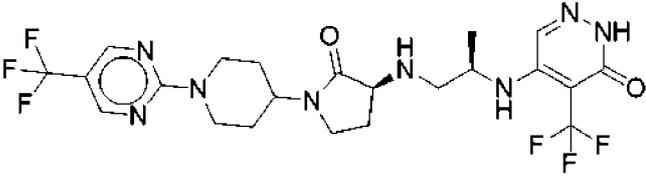
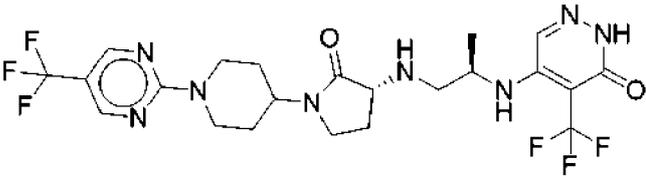
Пример 20, изомер В (20В). 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (17,5 мг, выход 33%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 551,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,22 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 5,22-5,12 (м, 1H), 4,86-4,77 (м, 2H), 4,11-3,99 (м, 2H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 1,75-1,47 (м, 5H), 1,27 (д, J=6,2 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Hex масс./0,1% ДЭА : EtOH=50:50; скорость потока=1,0 мл/мин; rT=2,695 мин.

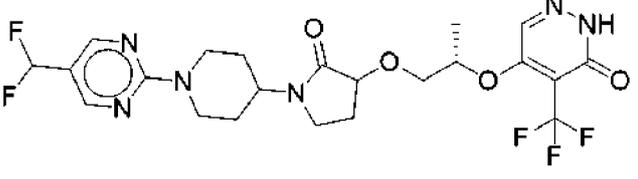
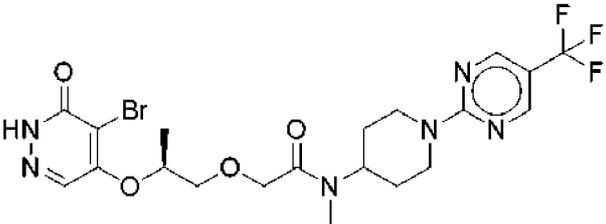
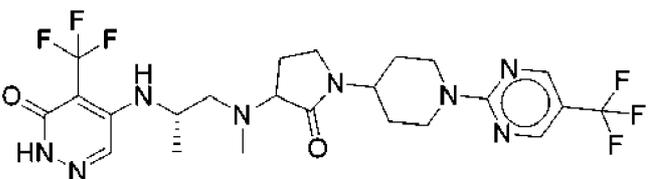
Соединения из примеров 21-33В синтезировали аналогично соединениям, описанным в примерах 1-20.

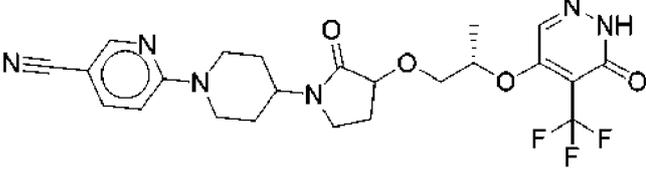
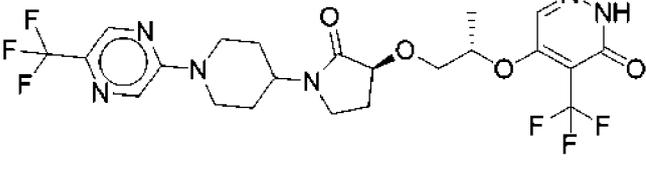
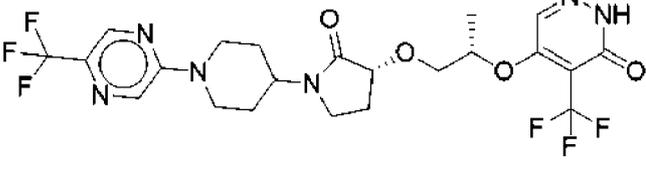
При мер №	Название	Структура	Аналитиче ские данные
21	4-(трифторметил)-5-(((2S)-1-((1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 536,20 [M+H] ⁺

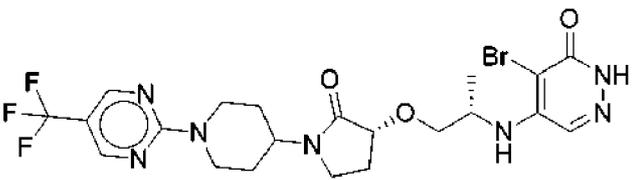
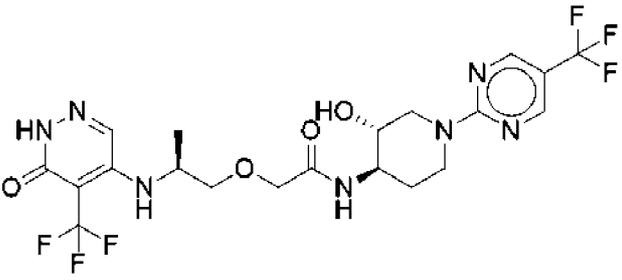
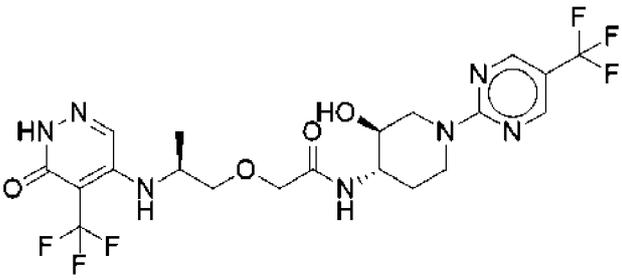
22A*	5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(дифторметил)пирразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пирридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 532,2 [M+H] ⁺
22B*	5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(дифторметил)пирразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пирридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 532,2 [M+H] ⁺
23	4-бром-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 561,1 [M+H] ⁺

	ил)окси)пиридази н-3(2H)-он		
24	5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5- бромпириимидин- 2-ил)пиперидин- 4-ил)-2- оксопирролидин- 3- ил)окси)пропан- 2-ил)амино)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2H)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 561,1 [M+H] ⁺
25	(S)-N-метил-2-(2- ((6-оксо-5- (трифторметил)- 1,6- дигидропиридази н-4- ил)окси)пропокси)-N-(1-(5- (трифторметил)п ириимидин-2- ил)пиперидин-4- ил)ацетамид		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 539,2 [M+H] ⁺
26A [±]	5-(((S)-1-(((S)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п ириимидин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)амино)пропан- 2-ил)амино)-4- (трифторметил)п		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,2 [M+H] ⁺

	иридазин-3(2H)- он		
26B*	5-(((S)-1-(((R)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п иримидин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)амино)пропан- 2-ил)амино)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2H)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,2 [M+H] ⁺
26C [±]	5-(((R)-1-(((S)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п иримидин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)амино)пропан- 2-ил)амино)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2H)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,2 [M+H] ⁺
26D [±]	5-(((R)-1-(((R)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п иримидин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)амино)пропан- 2-ил)амино)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2H)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,2 [M+H] ⁺

27	5-(((2S)-1-((1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 533,2 [M+H] ⁺
28	(S)-2-(2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,1 [M+H] ⁺
29	5-(((2S)-1-(метил(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 563,2 [M+H] ⁺

	он		
30	6-(4-(2-оксо-3- ((S)-2-((6-оксо-5- (трифторметил)- 1,6- дигидропиридази н-4- ил)окси)пропокси)пирролидин-1- ил)пиперидин-1- ил)никотинонитр ил		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 507,2 [M+H] ⁺
31А*	5-(((S)-1-(((S)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п иразин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)окси)пропан- 2-ил)окси)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2Н)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 551,2 [M+H] ⁺
31В*	5-(((S)-1-(((R)-2- оксо-1-(1-(5- (трифторметил)п иразин-2- ил)пиперидин-4- ил)пирролидин-3- ил)окси)пропан- 2-ил)окси)-4- (трифторметил)п иридазин-3(2Н)- он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 551,2 [M+H] ⁺

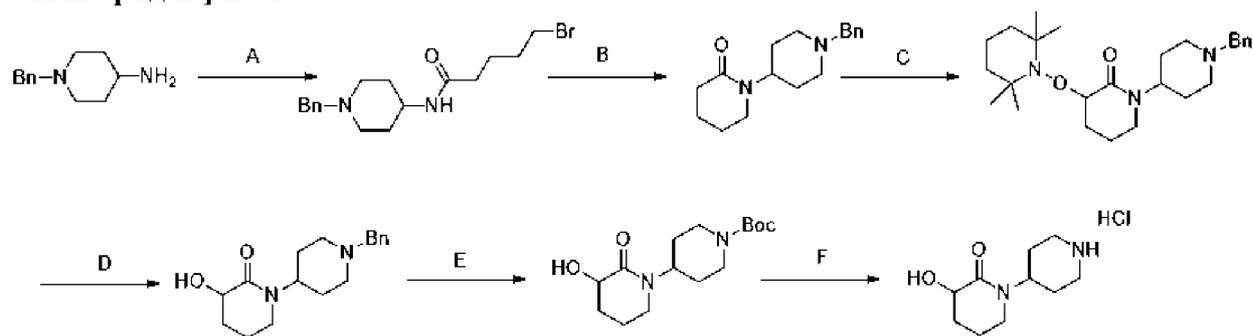
32	4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-он		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 562,2 [M+H] ⁺
33A [±]	N-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамид		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540,2 [M+H] ⁺
33B [±]	N-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540,2 [M+H] ⁺

	ил)амино)пропок си)ацетамид		
--	--------------------------------	--	--

* Стереохимию соединения присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

± Стереохимию соединений присваивали произвольно.

Промежуточное соединение I-7. Синтез гидрохлорида 3-гидрокси-[1,4'-бипиперидин]-2-она



Стадия А

К раствору 1-бензилпиперидин-4-амина (1,91 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в воде (5 мл) и этилацетата (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,08 г, 15,0 ммоль, 1,5 экв.) и 5-бромпентаноил хлорида (2,00 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3,5 г (выход 99%) N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-бромпентанамида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 355,00 $[M+H]^+$

Стадия В

К раствору N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-бромпентанамида (3,40 г, 9,60 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли t-BuOK (1,62 г, 14,4 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2,5 г (выход 95%) 1'-бензил-[1,4'-бипиперидин]-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 273,10 $[M+H]^+$

Стадия С

К раствору 1'-бензил-[1,4'-бипиперидин]-2-она (2,00 г, 7,30 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЕМРО (2,50 г, 16,0 ммоль, 2,2 экв.), молекулярные сита 3 \AA (2 г) и Tf_2O (2,28 г, 8,08 ммоль, 1,1 экв.) при $0^\circ C$. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов и затем разбавляли водой (20 мл). Раствор экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку,

элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (4/1), с получением 1,5 г (выход 48%) 1'-бензил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)-[1,4'-бипиперидин]-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428,20 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору 1'-бензил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)-[1,4'-бипиперидин]-2-она (800 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) в смеси AcOH, ТГФ и воды (20 мл, 3:1:1) добавляли цинковый порошок (2,00 г, 30,6 ммоль, 16 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 70°C. Раствор разбавляли водой (20 мл). pH раствора довели до 12 с помощью насыщенного водного NaOH. После фильтрации фильтрат экстрагировали 3×50 мл этилацетата, а органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/MeOH, с получением 300 мг (выход 56%) 1'-бензил-3-гидрокси-[1,4'-бипиперидин]-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 289,05 [M+H]⁺.

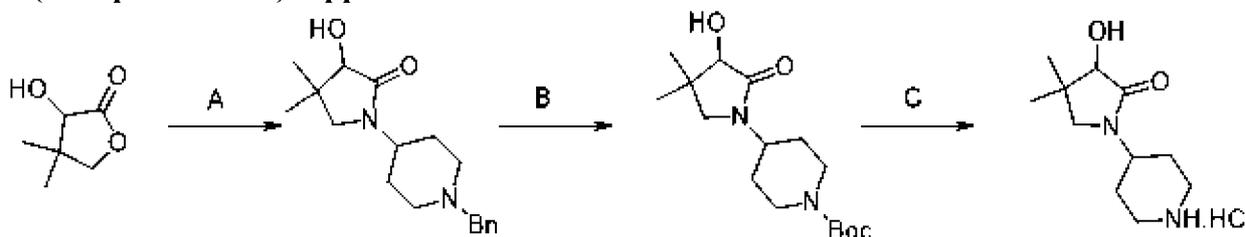
Стадия E

К раствору 1'-бензил-3-гидрокси-[1,4'-бипиперидин]-2-она (400 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,1 экв.) и ди-трет-бутил дикарбоната (605 мг, 2,77 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа в атмосфере водорода. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением 380 мг (выход 92%) трет-бутил 3-гидрокси-2-оксо-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 299,15 [M+H]⁺.

Стадия F

Раствор трет-бутил 3-гидрокси-2-оксо-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (370 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в 4M HCl в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 280 мг (выход 96%) гидрохлорида 3-гидрокси-[1,4'-бипиперидин]-2-она в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 199,00 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-8: Синтез гидрохлорида 3-гидрокси-4,4-диметил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она



Стадия A

К раствору 1-бензилпиперидин-4-амина (1,90 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) в 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этаноле (1 мл) добавляли TsOH (0,28 г, 1,6 ммоль, 0,2 экв.) и 3-гидрокси-4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (1,56 г, 12,0 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 1 часа при 150 °C. Полученный раствор

перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 200°C, а затем разбавляли этилацетатом (2 мл). Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (9/1), с получением 840 мг (выход 28%) 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4,4-диметилпирролидин-2-она в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 303,00 [M+H]⁺.

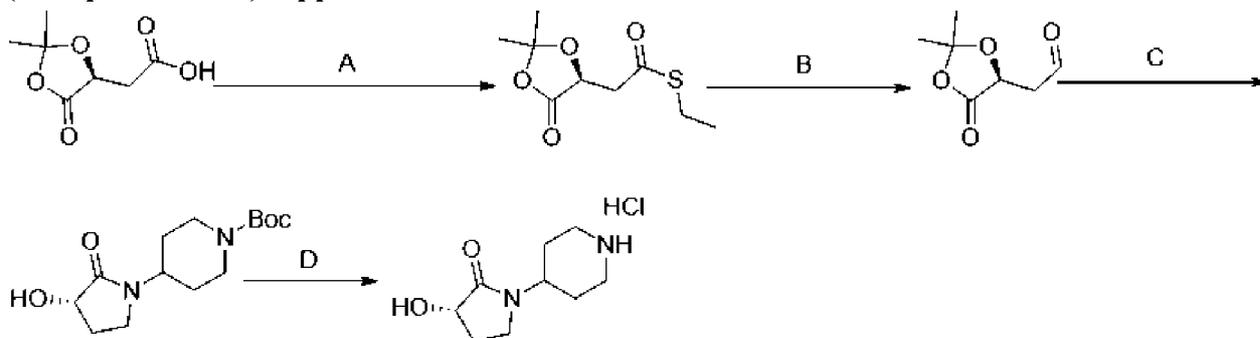
Стадия В

К раствору 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4,4-диметилпирролидин-2-она (837 мг, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли Pd/C (80 мг, 0,75 ммоль, 0,3 экв.) и ди-трет-бутил дикарбонат (1,2 г, 5,5 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (9/1), с получением 660 мг (выход 76%) трет-бутил 4-(3-гидрокси-4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 313,10 [M+H]⁺

Стадия С

К раствору трет-бутил 4-(3-гидрокси-4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме с получением 680 мг (выход 91%) гидрохлорида 3-гидрокси-4,4-диметил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 213,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-9: Синтез гидрохлорида (S)-3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она



Стадия А

К раствору (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)уксусной кислоты (10,0 г, 57,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли DCC (17,8 г, 86,3 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (701 мг, 5,74 ммоль, 0,1 экв.) и этантиол (7,14 г, 115 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C, а затем в течение 10 часов при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (6/94) с получением 5,8 г (выход 47%) S-этил (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)этантоата в виде бесцветного масла.

Стадия В

К раствору S-этил (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)этантоата (5,80 г, 26,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтилсилан (4,60 г, 39,5 ммоль, 1,5 экв.) и Pd/C (2,00 г, 18,8 ммоль, 0,7 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт охлаждали, а выделенное твердое вещество собирали с получением 5 г неочищенного (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегида в виде бесцветного твердого вещества.

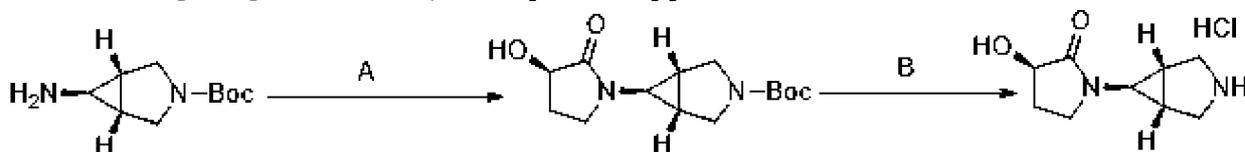
Стадия С

К раствору (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегида (4,90 г, 30,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (9,31 г, 46,5 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (3,72 г, 0,1 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (19,7 г, 93,0 ммоль, 3,0 экв.) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Добавляли насыщенный водный NaHCO₃ и водные слои экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (30/70), с получением 6 г (выход 68%) трет-бутил (S)-4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 285,20 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор трет-бутил (S)-4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,00 г, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в 4M HCl в диоксане (15 мл) перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали с получением 4,5 г (выход 96%) гидрохлорида (S)-3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 185,10 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-11: синтез гидрохлорида (R)-1-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-гидрокси-2-пирролидин-2-она

*Стадия А*

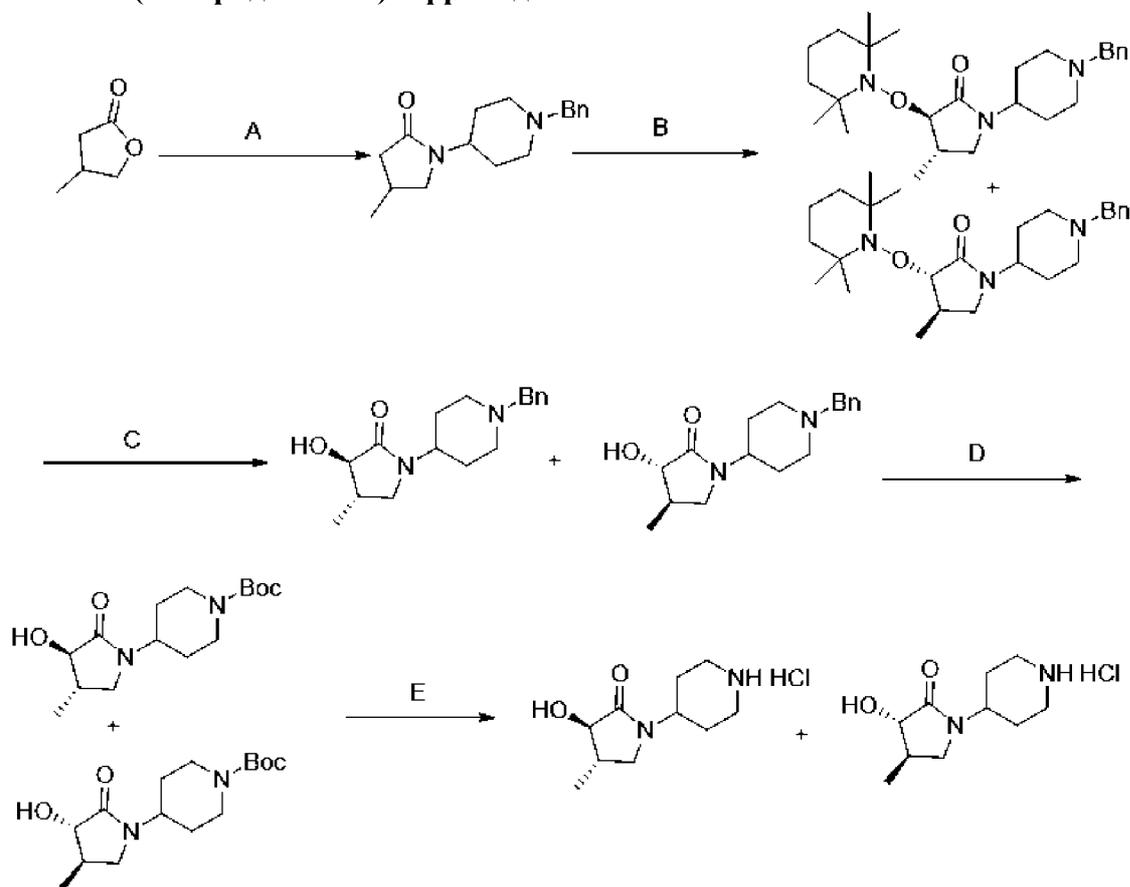
К раствору трет-бутил (1R,5S,6s)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (2,00 г, 10,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли 2-[(4R)-2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил]ацетальдегид (5,00 г, 31,6 ммоль, 3,1 экв.) и AcOH (0,20 г, 3,33 ммоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (4,10 г, 19,4 ммоль, 1,9 экв.) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 1,5 часов. Раствор промывали 2×50 мл водного NaHCO₃, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/MeOH (4/1), с получением 600 мг (выход 21%) трет-бутил (1R,5S,6s)-6-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 283,15 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил (1R,5S,6s)-6-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (600 мг, 2,13 ммоль, 1,0 экв.) в 4M HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением 400 мг (неочищенный) гидрохлорида (R)-1-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 183,20 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-12: синтез гидрохлорида (3R,4S)-3-гидрокси-4-метил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она и гидрохлорида (3S,4R)-3-гидрокси-4-метил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она



Стадия А

К раствору 4-метилдигидрофуран-2(3H)-она (5,30 г, 52,9 ммоль, 1,0 экв.) в диметилевого эфира диэтиленгликоля (4 мл) добавляли 1-бензилпиперидин-4-амин (15,1 г, 79,4 ммоль, 1,5 экв.) и 4-метилбензолсульфовую кислоту (1,37 г, 7,94 ммоль, 0,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 180°C, а затем разбавляли 6 мл этилацетата и наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (87/13), с получением 2,49 г (выход 17%) 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-

метилпирролидин-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 273,05 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метилпирролидин-2-она (3,10 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) в атмосфере азота добавляли молекулярные сита 3Å (2 г), ТЕМРО (3,91 г, 25,0 ммоль, 2,2 экв.) и Тf₂O (6,42 г, 22,8 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат затем концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (97/3), с получением 1,3 г (выход 20%) (3R,4S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)пирролидин-2-она и (3S,4R)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)пирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428,30 [M+H]⁺.

Стадия С

К смеси (3R,4S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)пирролидин-2-она и (3S,4R)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-3-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)пирролидин-2-она (1,30 г, 3,04 ммоль, 1,0 экв.) в АсОН/ТГФ/воде (15 мл, 3:1:1) добавляли Zn (3,98 г, 60,8 ммоль, 20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 70°C и затем разбавляли водой (15 мл). pH доводили до 12 с помощью водного NaOH и экстрагировали 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (93/7), с получением 180 мг (выход 21%) (3R,4S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-2-она и (3S,4R)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 289,20 [M+H]⁺.

Стадия D

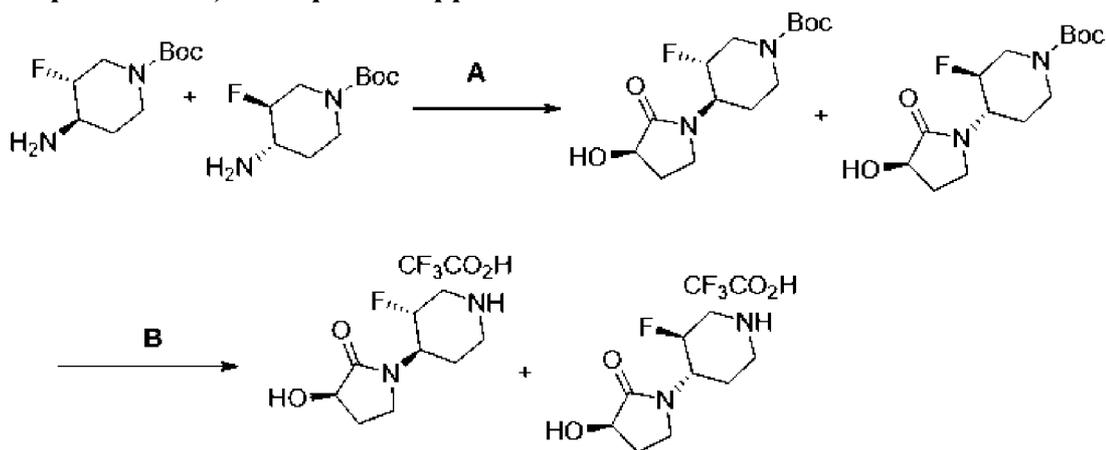
К раствору (3R,4S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-2-она и (3S,4R)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-2-она в MeOH (4 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (272 мг, 1,25 ммоль, 2,0 экв.) и Pd/C (7 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа в атмосфере водорода. Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 226 мг неочищенного трет-бутил (3R,4S)-4-(3-гидрокси-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4R)-4-(3-гидрокси-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 299,05 [M+H]⁺.

Стадия E

Раствор неочищенного трет-бутил (3R,4S)-4-(3-гидрокси-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4R)-4-(3-гидрокси-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (226 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) в

HCl/диоксане (10 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали с получением 168 мг неочищенного гидрохлорида (3R,4S)-3-гидрокси-4-метил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она и гидрохлорида (3S,4R)-3-гидрокси-4-метил-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 199,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-13: синтез соли ТФУ (R)-1-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она и соли ТФУ (R)-1-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она



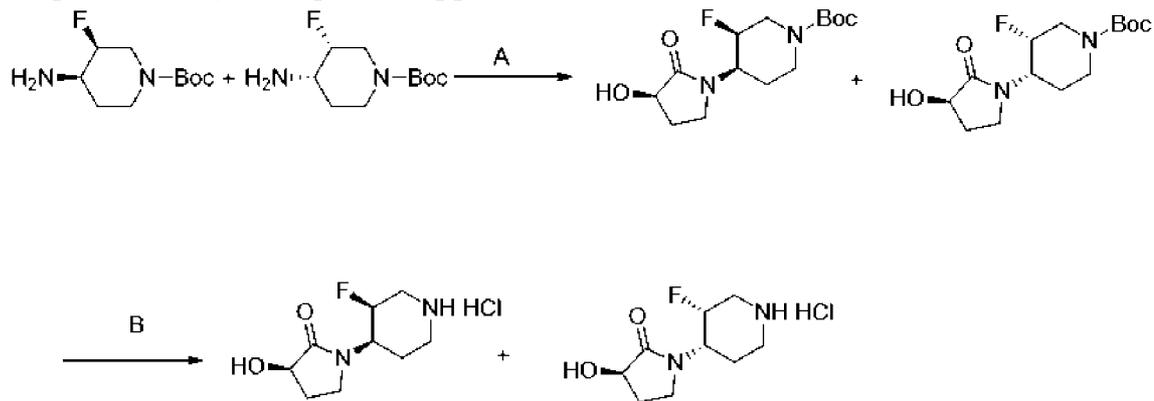
Стадия А

К раствору трет-бутил (3R,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (1,10 г, 6,96 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (1,70 г, 0,03 ммоль, 0,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (2,90 г, 0,01 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃. Водный слой экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя MeOH/ДХМ (5/95), с получением 700 мг (выход 51%) трет-бутил (3R,4R)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла грязно-белого цвета.

Стадия В

К раствору трет-бутил (3R,4R)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали с получением 600 мг неочищенной соли ТФУ (R)-1-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она и соли ТФУ (R)-1-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она в виде масла коричневого цвета.

Промежуточное соединение I-14: синтез гидрохлорида (R)-1-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она и гидрохлорида (R)-1-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она



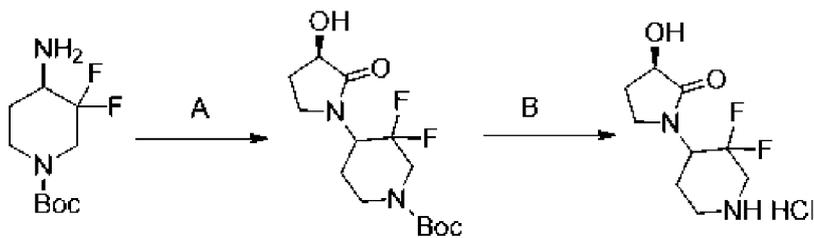
Стадия А

К раствору (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегида (2,90 г, 18,34 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли AcOH (550 мг, 9,16 ммоль, 2,0 экв.) и смесь трет-бутил (3S,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,51 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа, а затем добавляли СТАВ (2,91 г, 13,74 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл водного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя дихлорметаном/метанолом (2/3), с получением 0,66 г (выход 48%) трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 303,15 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/диоксане (15 мл, 4 М) перемешивали в течение 15 часов. Полученную смесь концентрировали с получением 510 мг (выход 98%) гидрохлорида (R)-1-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она и гидрохлорида (R)-1-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 203,15 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-15: Синтез гидрохлорида (R)-1-((R)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она и гидрохлорида (R)-1-((S)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она



Стадия А

К раствору трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (1004 мг, 6,35 ммоль, 1,5 экв.), СТАВ (3,59 г, 16,9 ммоль, 4,0 экв.) и АсОН (250 мг, 4,2 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (9/1), с получением 1,5 г (неочищенный) трет-бутил 3,3-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 321,30 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил 3,3-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,68 ммоль, 1,0 экв.) в 4М НСl в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 6 часов, а затем концентрировали в вакууме с получением 1,5 г (неочищенный) гидрохлорида (R)-1-((R)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она и гидрохлорида (R)-1-((S)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-3-гидрокси-пирролидин-2-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 221,10 [M+H]⁺.

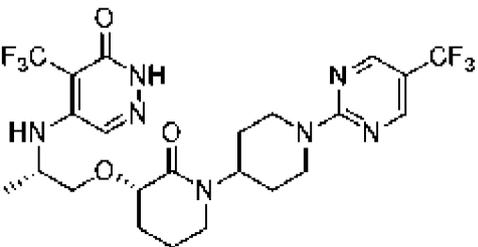
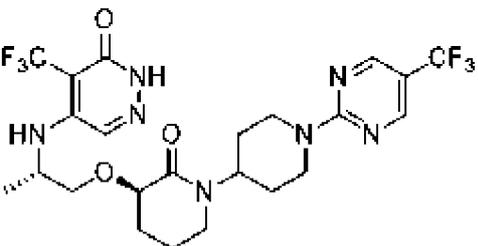
Промежуточное соединение I-16: синтез (1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-L-аланина

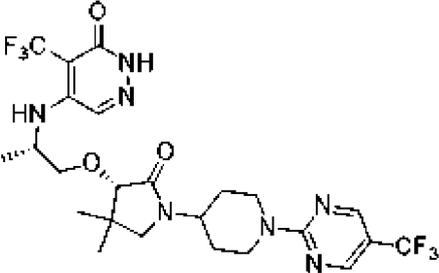
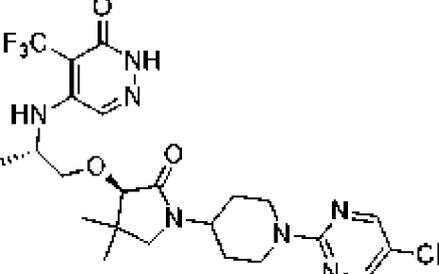
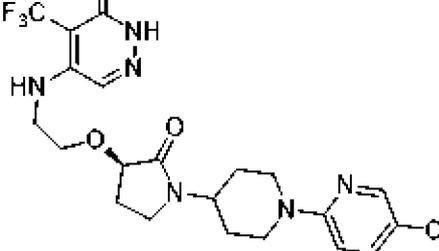


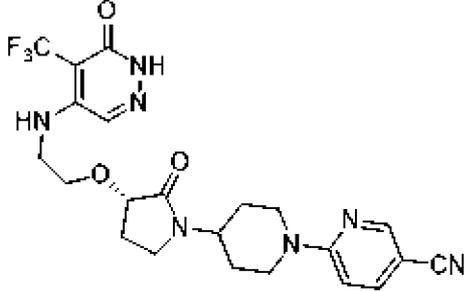
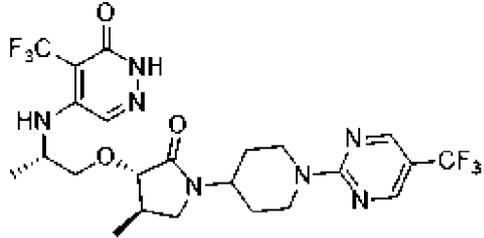
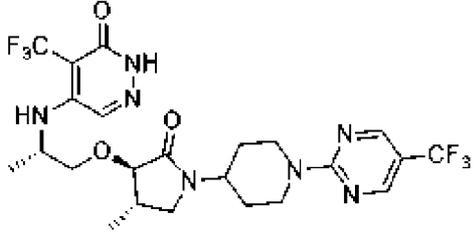
К раствору 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (2,00 г, 6,28 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли L-аланин (725 мг, 8,14 ммоль, 1,3 экв.) и K₂CO₃ (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C и затем гасили добавлением 100 мл воды. pH доводили до 2-3 с помощью водного 1N НСl. Раствор экстрагировали 3×150 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/СН₃СN (1/1), с получением 1,4 г (выход 60%) (1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-L-аланина в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 372,11 [M+H]⁺.

Примеры 34-37

Примеры 34-37 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она и 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (см. пример 10), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10B.

Пример №	Структура	Аналитические данные
34A	 <p>(S)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,42 (с, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,48 (шир., 1H), 4,83 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,57-4,45 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 4H), 1,95-1,51 (м, 8H), 1,16 (д, J=6,3 Гц, 3H).</p>
34B	 <p>(R)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564,20 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,45 (с, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,47 (шир., 1H), 4,84 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,65-4,35 (м, 1H), 4,22-4,01 (м, 1H), 3,89-3,72 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,15-2,90 (м, 4H), 2,00-1,47 (м, 8H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 3H).</p>

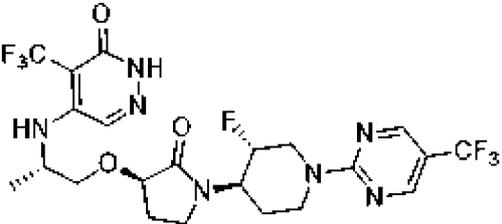
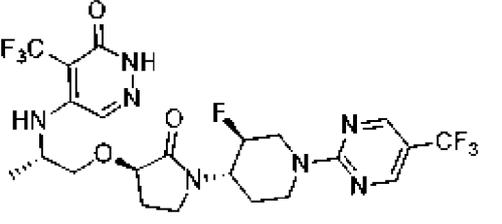
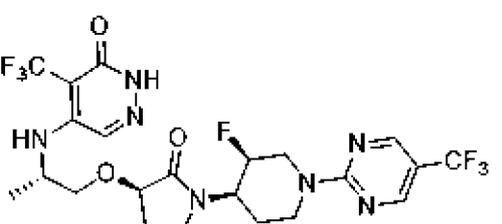
35A	 <p>5-(((S)-1-(((S)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 578,30 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,39 (шир., 1H), 4,80 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 2H), 3,65 (с, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,09-3,00 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,67-1,46 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,77 (с, 3H).</p>
35B	 <p>5-(((S)-1-(((R)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 578,30 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,30 (шир., 1H), 4,80 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 1,66-1,48 (м, 4H), 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,85 (с, 3H).</p>
36A	 <p>(R)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)этокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)нитрил</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492,25 [M+H]⁺</p>

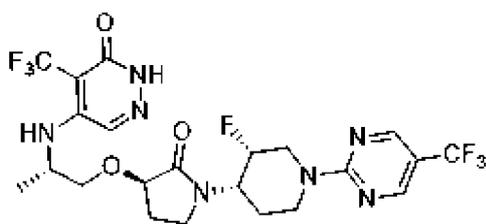
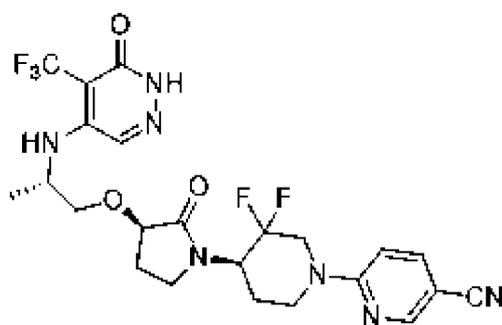
36B	 <p>(S)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)этоксипирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492,25 [M+H] ⁺
37A	 <p>5-(((S)-1-(((3S,4R)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564,20 [M+H] ⁺
37B	 <p>5-(((S)-1-(((3R,4S)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564,20 [M+H] ⁺

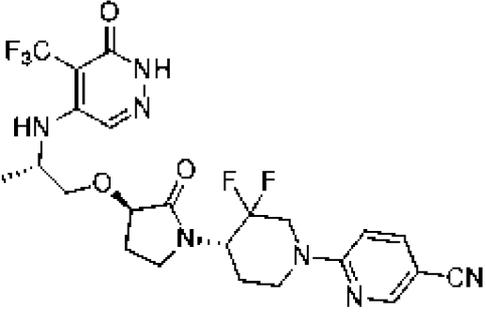
Примеры 38-40

Примеры 38-40 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она и 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (см. пример 10),

используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Абсолютную стереохимию замещенных пиперидиновых фрагментов присваивали произвольно.

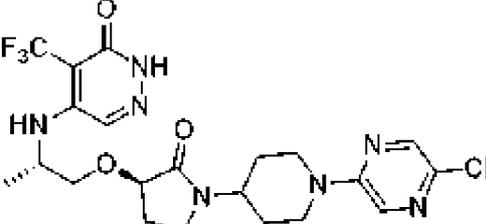
Пример №	Структура	Аналитические данные
38A	 <p data-bbox="359 705 997 963">5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568,20 [M+H] ⁺
38B	 <p data-bbox="359 1236 997 1489">5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568,20 [M+H] ⁺ ;
39A	 <p data-bbox="359 1751 997 2027">5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568,15 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,33-6,31 (м, 1H), 5,08 (т, J=11,6 Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 2H), 4,29 - 4,13 (м, 3H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,3 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=10,0, 4,8 Гц, 1H), 3,43-3,33

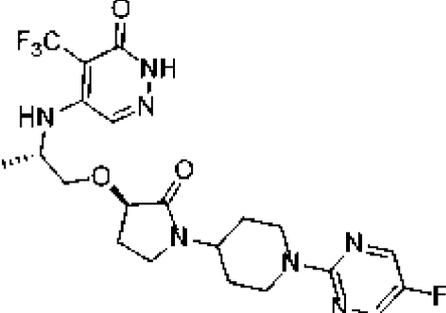
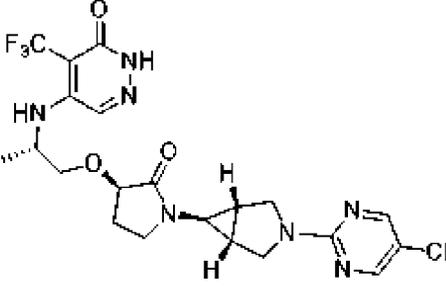
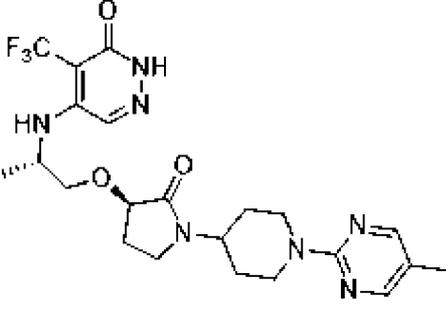
		(м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,19 (т, J=12,6 Гц, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,4 Гц, 3H).
39B	 <p>5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568,10 [M+H]⁺;</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,32-6,30 (м, 1H), 5,09 (т, J=11,6 Гц, 1H), 4,98-4,83 (м, 2H), 4,37-4,14 (м, 3H), 3,83 (дд, J=10,0, 6,5 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=10,0, 4,7 Гц, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>
40A	 <p>6-((R)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрил</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 542,15 [M+H]⁺;</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,94(с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,31- 6,26 (м, 1H), 4,90-4,88 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 2H), 4,25-4,12 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,55 - 3,45(м, 1H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,28-</p>

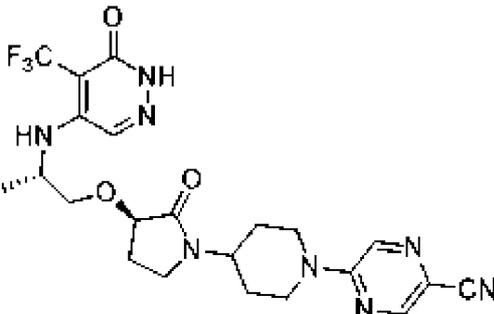
		2,20 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 3H), 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H).
40B	 <p>6-((S)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 542,15 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96(с, 1H)7,94-7,85 (м, 1H), 7,11 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,31 -6,25(м, 1H), 4,87-4,80(м, 1H), 4,72-4,65 (м, 2H), 4,35 -4,22(м, 2H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,55-3,35 (м, 2H), 3,31-3,17 (м, 2H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

Примеры 41-45

Примеры 41-45 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиридазин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (см. пример 16), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости.

Пример №	Структура	Аналитические данные
41	 <p>5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиридазин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 516,10 [M+H]⁺</p>

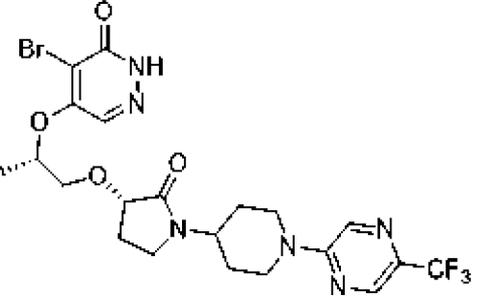
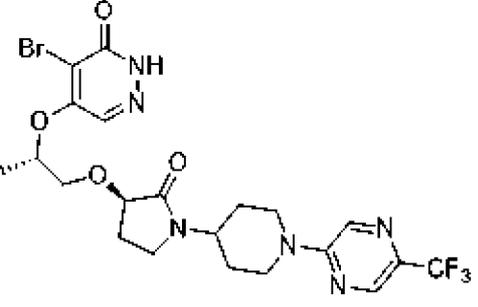
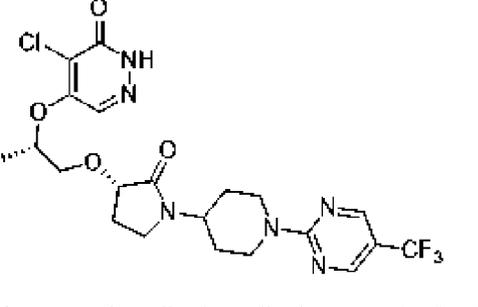
	ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он	
42	 <p>5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 500,20 [M+H] ⁺
43	 <p>5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-((1R,5S,6s)-3-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 548,20 [M+H] ⁺
44	 <p>5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 496,52 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м. д. 1,25 (с, 2 H) 1,33 (шир. д, J=6,36 Гц, 4 H) 1,44 (шир. с, 1 H) 1,50-1,60 (м, 5 H) 1,63-1,75 (м, 3 H) 1,92 (шир. дд, J=14,18, 7,34 Гц, 1 H) 2,03 (с, 1 H) 2,12 (с, 3 H)

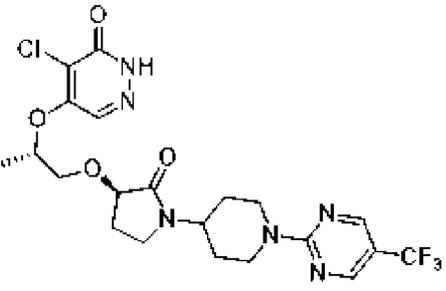
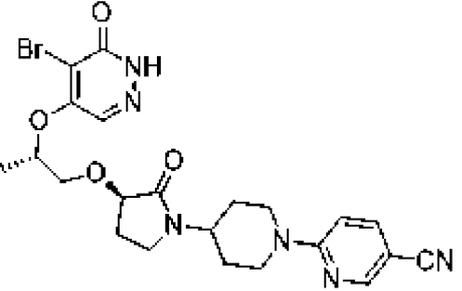
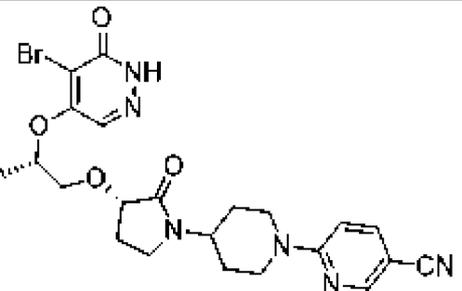
	(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он	2,28-2,38 (м, 1 H) 2,87-2,97 (м, 2 H) 3,15-3,23 (м, 1 H) 3,28-3,36 (м, 1 H) 3,71 (шир. дд, J=9,78, 4,40 Гц, 1 H) 3,91-4,00 (м, 1 H) 4,05 (т, J=7,58 Гц, 1 H) 4,13-4,26 (м, 2 H) 4,84 (шир. дд, J=9,54, 2,69 Гц, 2 H) 5,96 (шир. с, 1 H) 7,70 (с, 1 H) 8,15 (с, 2 H).
45	 <p>5-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-2-карбонитрил</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 507,43 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 10,46 (шир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,8-6,0 (м, 1H), 4,60 (шир. т, 2H, J=14,7 Гц), 4,26 (тт, 1H, J=4,3, 12,1 Гц), 4,1-4,2 (м, 1H), 4,05 (дд, 1H, J=6,6, 7,6 Гц), 3,9-4,0 (м, 1H), 3,73 (дд, 1H, J=3,9, 9,8 Гц), 3,30 (дт, 1H, J=4,4, 9,0 Гц), 3,2-3,2 (м, 1H), 3,0-3,1 (м, 2H), 2,3-2,4 (м, 1H), 1,9-2,0 (м, 1H), 1,83 (шир. d, 2H, J=11,7 Гц), 1,6-1,7 (м, 2H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,32 (д, 3H, J=6,8 Гц), 1,25 (с, 2H).

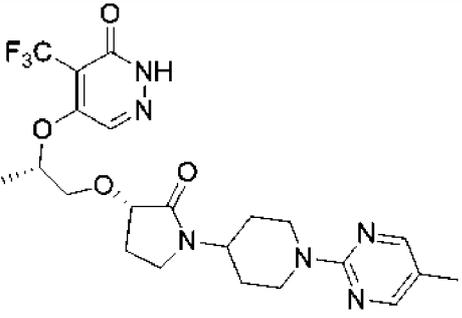
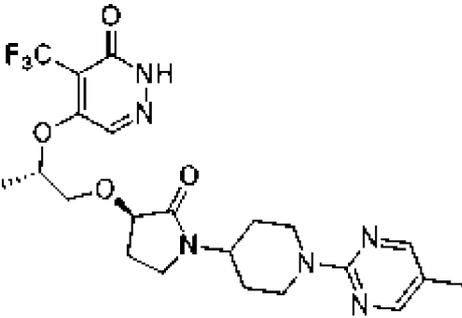
Примеры 46-49

Примеры 46-49 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она и 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (см. примеры 20A и 20B), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Относительную стереохимию соединений присваивали по

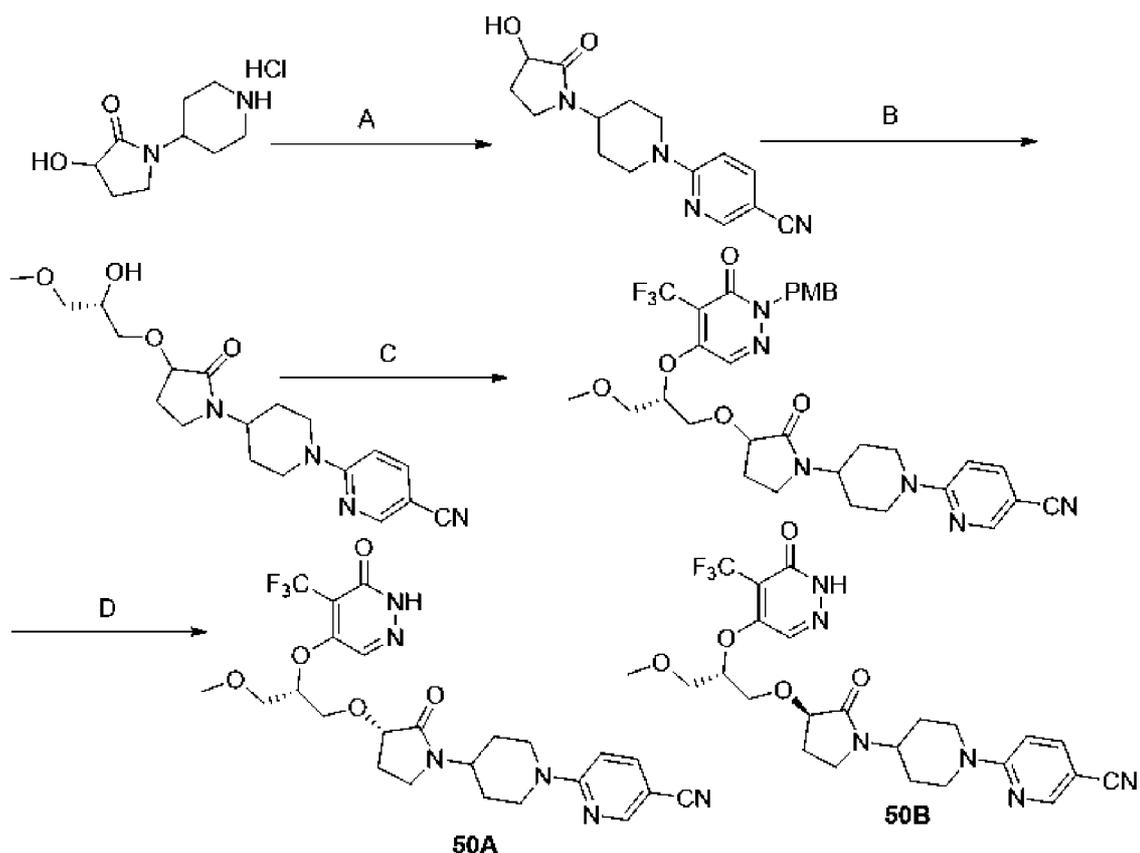
аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10B.

Пример №	Структура	Аналитические данные
46A	 <p>4-бром-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 563,10 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,42 (с, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,48 (шир. s, 1H), 4,83 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,57-4,45 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 4H), 1,95-1,51 (м, 8H), 1,16 (д, J=6,3 Гц, 3H).</p>
46B	 <p>4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 563,10 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,47 (шир. s, 1H), 4,84 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,65-4,35 (м, 1H), 4,22-4,01 (м, 1H), 3,89-3,72 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,15-2,90 (м, 4H), 2,00-1,47 (м, 8H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 3H).</p>
47A	 <p>4-хлор-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	<p>ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 517,10 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,22 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 5,30-5,10 (м, 1H), 4,83 (д, J=13,5 Гц, 2H), 4,21-3,90 (м, 3H), 3,72-</p>

	(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он	3,61 (м, 1H), 3,25-2,98 (м, 4H), 2,27-2,06 (м, 1H), 1,72-1,48 (м, 5H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).
47B	 <p>4-хлор-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 517,10 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ13,22 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 5,11-4,99 (м, 1H), 4,82 (д, J=13,4 Гц, 2H), 4,17 -3,99 (м, 2H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,27 -2,96 (м, 4H), 2,33-2,18 (м, 1H), 1,81-1,49 (м, 5H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).
48A	 <p>6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,10 [M+H] ⁺
48B	 <p>6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,10 [M+H] ⁺

49A	 <p>5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-метилпириmidин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 497,30 [M+H] ⁺
49B	 <p>5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-метилпириmidин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 497,30 [M+H] ⁺

Пример 50: Синтез 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила и 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила



Стадия А

К раствору гидрохлорида 3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (2,00 г, 9,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли 6-хлорникотинонитрил (1,26 г, 9,09 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,50 г, 18,1 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при $80^\circ C$ и затем гасили добавлением воды (20 мл). Раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (60/40), с получением 1,8 г (выход 69%) 6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества белого цвета. (ЭР, m/z): 287,15 $[M+H]^+$.

Стадия В

К раствору 6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (600 мг, 2,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN (334 мг, 8,35 ммоль, 4,0 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) при $0^\circ C$. Раствор перемешивали в течение 10 мин при $0^\circ C$, а затем добавляли (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (650 мг, 2,51 ммоль, 1,2 экв.). Раствор перемешивали в течение 25 часов при $50^\circ C$. Добавляли $MeOH$ (5 мл) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 2 часов при $50^\circ C$. После концентрирования неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/ CH_3CN (45/55), с получением 300 мг (выход 39%) 6-(4-(3-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества белого цвета. (ЭР, m/z): 375,25 $[M+H]^+$.

Стадия С

К раствору 6-(4-(3-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (120 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (120 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.) и t-BuOK (72 мг, 0,64 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя MeOH/ДХМ (8/92), с получением 160 мг (выход 68%) 6-(4-(3-((S)-3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 657,25 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор 6-(4-(3-((S)-3-метокси-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (160 мг, 0,244 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2 мл ТФУ и трифлатной кислоте (5/1) перемешивали в течение 10 минут при 0°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды/льда (10 мл). pH раствора доводили до ~7-8 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией и изомерную смесь разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ(10 мМ NH₃-МЕОН), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: 30% В в течение 15 мин; 220/254 нм с получением разделенных соединений. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

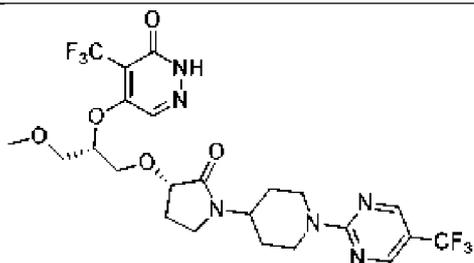
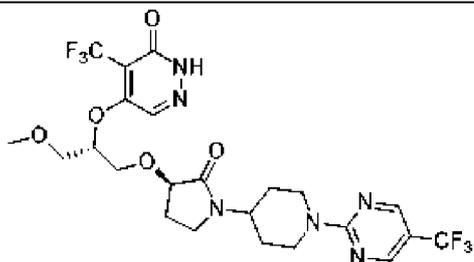
Пример 50, изомер А (50А). 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (46 мг, выход 35%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537,15[M+H]⁺; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,21 (шир., 1H), 4,52 (д, J=13,4 Гц, 2H), 4,09-3,96 (м, 3H), 3,77-3,64 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,26(с,3H), 3,23-3,04 (м, 2H), 3,02-2,89 (м, 2H), 2,25 -2,11 (м, 1H), 1,69-1,46 (м, 5H). CHIRALPAK IA-3, 4,6*100 мм 3 мкм; подвижная фаза А: МtBE (0,1% диэтиламин): EtOH=75:25; скорость потока: 1 мл/мин; время удерживания: 1,589 мин (более быстрый пик).

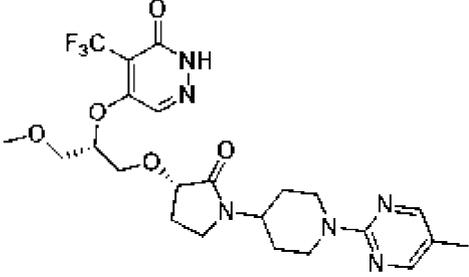
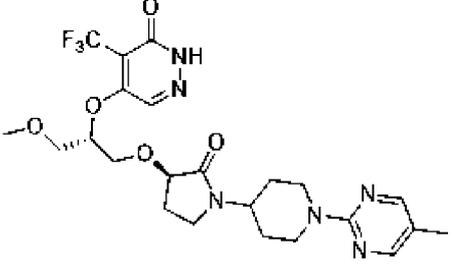
Пример 50, изомер А (50В). 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (54 мг, выход 41%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537,15[M+H]⁺, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,45 (д,

J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,21 (шир., 1H), 4,52 (д, J=13,3 Гц, 2H), 4,11-3,87 (м, 3H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,64 -3,47 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,24 -2,87 (м, 4H), 2,27 -2,13 (м, 1H), 1,76 -1,47 (м, 5H). CHIRALPAK IA-3, 4,6*100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: MtBE (0,1% диэтиламин):EtOH=75:25; скорость потока: 1 мл/мин; время удерживания: 1,992 мин (более медленный пик).

Примеры 51-52

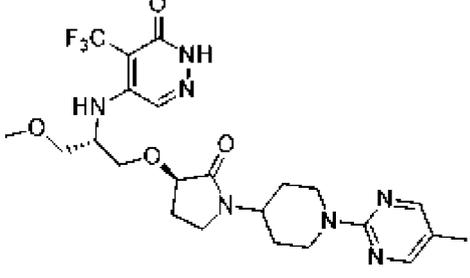
Примеры 51-52 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила и 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила (см. пример 50), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10B.

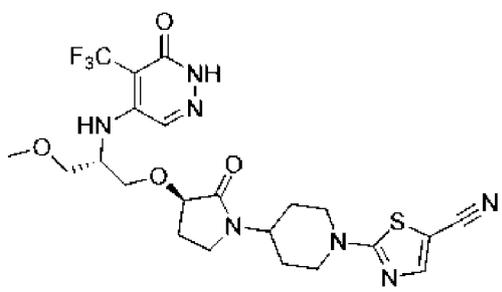
Пример №	Структура	Аналитические данные
51A	 <p>5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 581,20 [M+H] ⁺
51B	 <p>5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 581,20 [M+H] ⁺

52A	 <p>5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 527,20 [M+H] ⁺
52B	 <p>5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 527,15 [M+H] ⁺

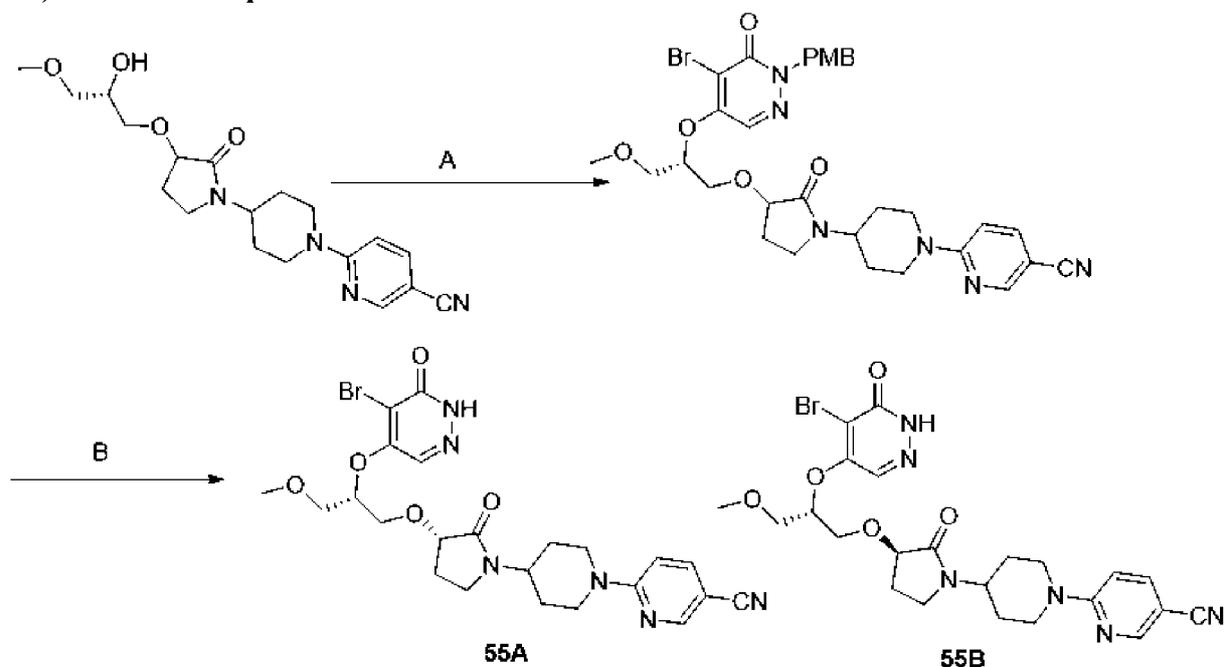
Примеры 53 и 54

Примеры 53 и 54 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила и 6-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила (см. примеры 17A и 17B), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости.

Пример №	Структура	Аналитические данные
53		ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 526,30 [M+H] ⁺

	5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-1-(1-(5-метилпириимидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он	
54	 <p>2-(4-((R)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 542,20 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,49 (с, 1H), 7,97 (д, J=14,5 Гц, 2H), 6,28 (шир., 1H), 4,30 (шир., 1H), 4,11-3,95 (м, 4H), 3,70-3,58 (м, 3H), 3,48 (д, J=5,2 Гц, 3H), 3,27-3,22 (м, 3H), 3,18-3,06 (м, 2H), 2,25 (шир., 1H), 1,78-1,62 (м, 5H).

Пример 55. Синтез 6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила и 6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила



Стадия А

К раствору 6-(4-(3-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (280 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C в ДМФА (3

мл) добавляли NaN (60 мг, 1,50 ммоль, 2,01 экв., 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и затем добавляли 4,5-дибром-2-(4-метоксибензил)пиридазин-3(2H)-он (330 мг, 0,88 ммоль, 1,2 экв.) и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (0,5 мл) и полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали колонкой с обращенной фазой, элюируя водой/CH₃CN (65/45), с получением 150 мг (выход 30%) 6-(4-(3-((S)-2-((5-бром-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила в виде твердого вещества желтого цвета. (ЭР, m/z): 669,30 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор 6-(4-(3-((S)-2-((5-бром-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрила (150 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в 1:5 TfOH/ТФУ (1,5 мл) перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (15 мл) и рН доводили до 7-8 с помощью раствора бикарбоната натрия. Раствор экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN, и изомерную смесь разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТВЕ (10 мМ NH₃-МЕОН), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 20% В в течение 15 мин; 220/254 нм. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В.

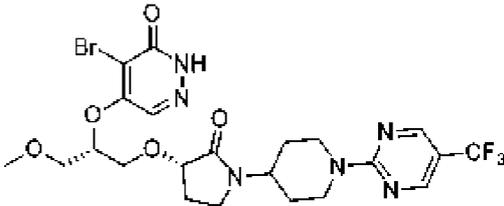
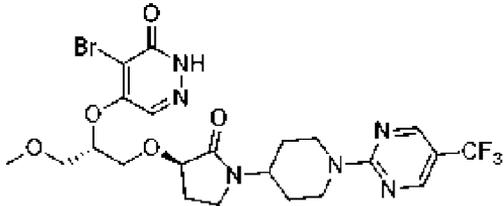
Пример 55, изомер А (55А). 6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрил (31 мг, выход 25%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,10 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,08 (шир., 1H), 4,59-4,48 (м, 2H), 4,12-3,95 (м, 3H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,25-3,06 (м, 2H), 3,04-2,91 (м, 2H), 2,27-2,15 (м, 1H), 1,72-1,46 (м, 5H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: МТВЕ (0,1% диэтиламин):EtOH=80:20; скорость потока: 1 мл/мин; время удерживания: 3,928 мин (более быстрый пик).

Пример 55, изомер А (55В). 6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинитрил (42 мг, выход 35%, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 549,15 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,08 (шир., 1H), 4,57-4,49 (м, 2H), 4,14-3,91 (м, 3H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,25-3,07 (м, 2H), 3,05-2,92 (м,

2H), 2,34-2,19(m,1H),1,78-1,46 (m, 5H). Хиральная ВЭЖХ: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% диэтиламин):EtOH=80:20; скорость потока: 1 мл/мин. Время удерживания: 4,384 мин (более медленный пик).

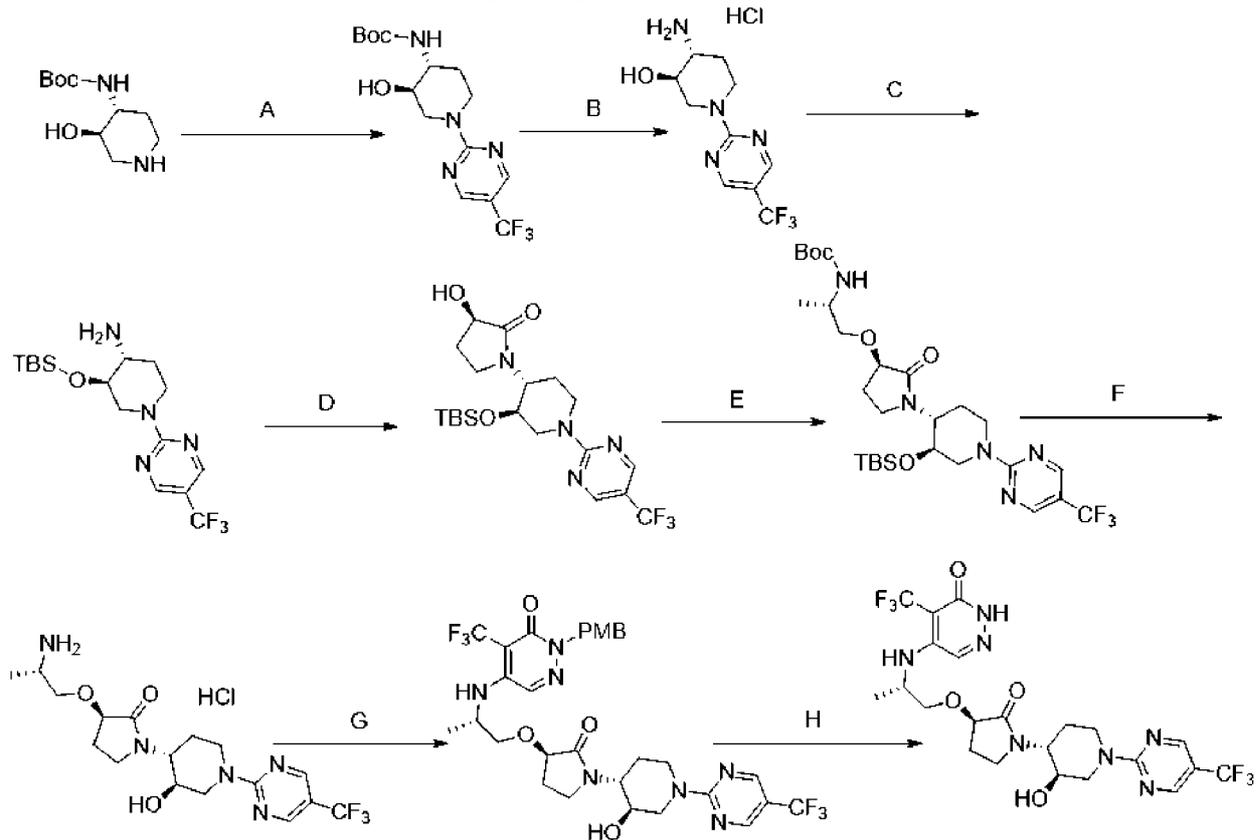
Пример 56

Пример 56 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для синтеза 6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила и 6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)-3-метоксипропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (см. пример 55), используя соответствующие структурные блоки и модифицированные условия реакции (такие как соотношение реагентов, температура, условия сочетания и время реакции) при необходимости. Относительную стереохимию соединений присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10B.

Пример №	Структура	Аналитические данные
56A	 <p>4-бром-5-(((S)-1-метокси-3-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 593,10 [M+H] ⁺
56B	 <p>4-бром-5-(((S)-1-метокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он</p>	ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 593,10 [M+H] ⁺

Пример 57. Синтез 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-

ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиримидин-3(2H)-он



Стадия А

К раствору трет-бутил ((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (980 мг, 4,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (825 мг, 4,52 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (940 мг, 6,80 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при $50^\circ C$ и затем гасили добавлением воды (15 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 1,6 г (выход 97%) трет-бутил ((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 363,10 $[M+H]^+$.

Стадия В

Раствор трет-бутил ((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,60 г, 4,42 ммоль, 1,0 экв.) в 4М HCl в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали в течение 1 часа при $40^\circ C$. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 1,1 г (выход 95%) гидрохлорида (3R,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 263,05 $[M+H]^+$.

Стадия С

К раствору гидрохлорида (3R,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (980 мг, 3,74 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) добавляли имидазол (1,27 г, 18,7 ммоль, 5,0 экв.) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,69 г, 11,2 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 часов при $60^\circ C$. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт наносили на

силикагелевую колонку, элюируя MeOH/ДХМ (3:97), с получением 1,3 г (выход 92%) (3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина в виде масла желтого цвета. (ИЭР, m/z): 377,4 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (1,28 г, 3,40 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (1,88 г, 11,9 ммоль, 3,5 экв.) и AcOH (408 мг, 6,79 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли СТАВ (2,16 г, 10,2 ммоль, 3,0 экв.) и раствор перемешивали в течение дополнительных 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃. Водные слои экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (35/65), с получением 680 мг (выход 43%) (R)-1-((3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 461,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (R)-1-((3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (670 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (7 мл) при 0°C добавляли NaNH (117 мг, 2,93 ммоль, 2,01 экв., 60% дисперсия в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилата (518 мг, 2,18 ммоль, 1,5 экв.) и раствор поддерживали при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl. Раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (3/2), с получением 300 мг (выход 33%) трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. (ИЭР, m/z): 618,30 [M+H]⁺.

Стадия F

Раствор трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (290 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали в течение 15 часов. Полученную смесь концентрировали с получением 240 мг гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. (ИЭР,

m/z): 404,15 $[M+H]^+$.

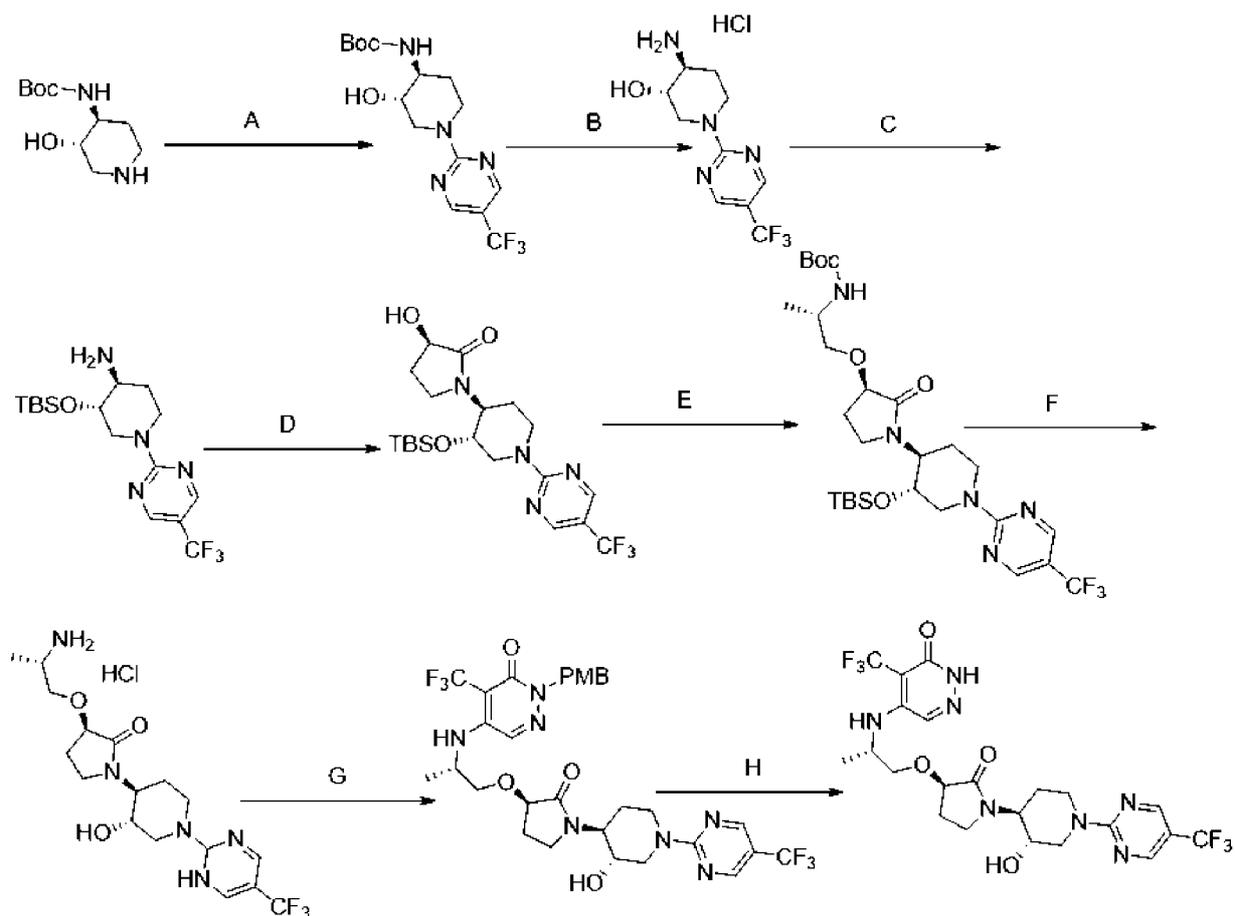
Стадия G

К раствору гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (230 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (4 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (181 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (173 мг, 1,71 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 60°C. После завершения неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/CH₃CN (45/55), с получением 185 мг (выход 47%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 686,25 $[M+H]^+$.

Стадия H

Раствор 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (185 мг, 0,270 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (1,5 мл) и TfOH (0,3 мл) перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (2 мл). pH доводили до ~7-8 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (45/55), с получением 89 мг (выход 59%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 566,15 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,69 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,39-6,29 (м, 1H), 5,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,72 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,84-2,70 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H), 1,65-1,48 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 58. Синтез 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он



Стадия А

К раствору трет-бутил ((3*S*,4*S*)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (1,00 г, 4,62 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,96 г, 6,95 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (0,85 г, 4,66 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды и твердые вещества собирали фильтрацией с получением 1,45 г (выход 87%) трет-бутил ((3*S*,4*S*)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 363,10 $[M+H]^+$.

Стадия В

Раствор трет-бутил ((3*S*,4*S*)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,45 г, 4,00 ммоль, 1,0 экв.) в 4*N* HCl в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали в течение 2 часов при 40°C. Полученную смесь концентрировали с получением 1,0 г (выход 95%) гидрохлорида (3*S*,4*S*)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263,05 $[M+H]^+$.

Стадия С

К раствору гидрохлорида (3*S*,4*S*)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (1,19 г, 3,98 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (40 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,36 г, 15,7 ммоль, 3,93 экв.) и имидазол (1,77 г, 26,0 ммоль, 6,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. После фильтрации

фильтрат концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя хлороформом/метанолом (10/1), с получением 1,20 г (выход 80%) (3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377,10 [M+H]⁺

Стадия D

К раствору (3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (1,40 г, 3,72 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (1,88 г, 11,9 ммоль, 3,2 экв.) и AcOH (446 мг, 7,44 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли STAB (2,36 г, 11,2 ммоль, 3,0 экв.) и раствор перемешивали в течение дополнительных 5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 20 мл насыщенного водного NaHCO₃ и экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3/2), с получением 470 мг (выход 27%) (R)-1-((3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (R)-1-((3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (465 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaNH (121 мг, 3,03 ммоль, 3,0 экв., 60%) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли раствор 2,2-диоксида трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (287 мг, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3/2), с получением 480 мг (выход 77%) трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 618,35 [M+H]⁺.

Стадия F

Раствор трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (480 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в 4M HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 4 M) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 278 мг (выход 81%) гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-

ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 461,25 [M+H]⁺.

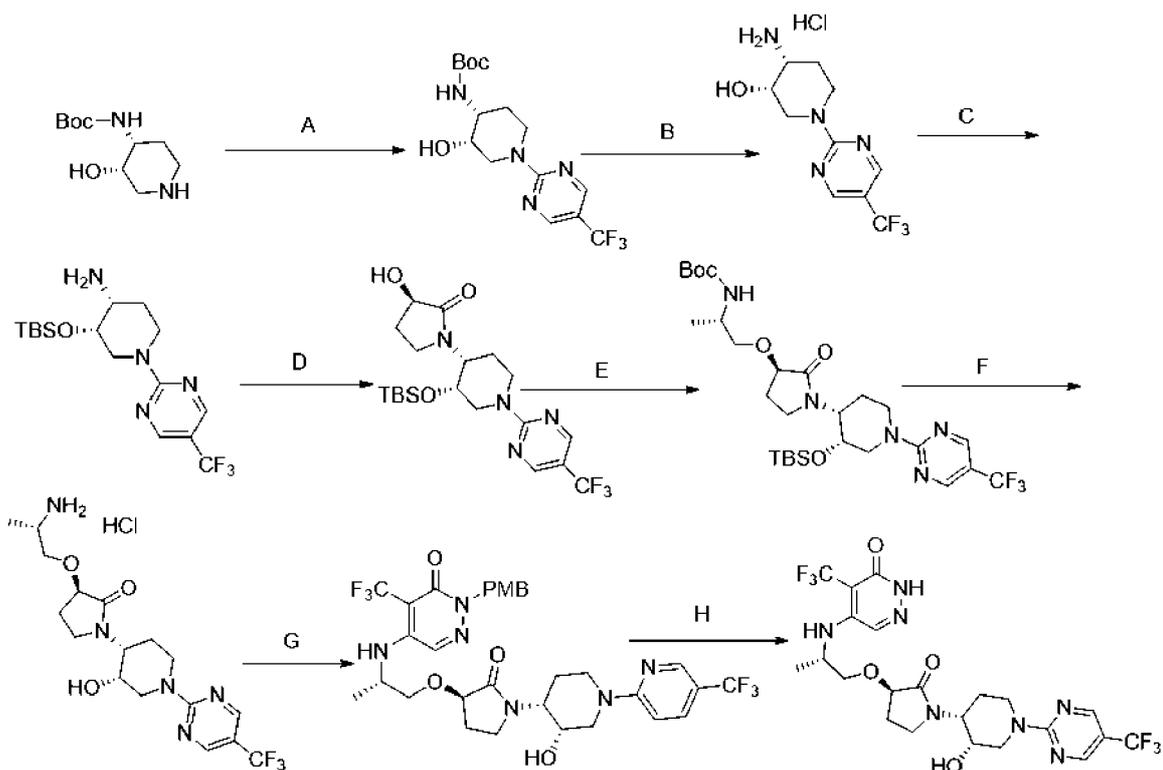
Стадия G

К раствору гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (270 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (8 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (293 мг, 0,92 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (621 мг, 6,14 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 60°C и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (7/3), с получением 280 мг (выход 67%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 686,20 [M+H]⁺.

Стадия H

Раствор 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (270 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в TfOH/TФУ=1:10 (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и pH доводили до 7-8 с помощью водного бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (1/1), с получением 120 мг (выход 54%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,35-6,34 (м, 1H), 5,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,28-4,10 (м, 2H), 3,80-3,91(м, 2H), 3,63-3,58(м, 1H), 3,55 -3,40 (м, 1H), 3,31-3,25(м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,81-2,76 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,64-1,51(м, 2H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 59. Синтез 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она



Стадия А

К раствору трет-бутил ((3S,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (2,00 г, 9,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (1,68 г, 9,2 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (2,56 г, 18,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C, а затем разбавляли водой (10 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 1,37 г (выход 39%) трет-бутил ((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 363,10 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил ((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,28 г, 3,53 ммоль, 1,0 экв.) в 4М HCl в диоксане (6 мл) перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 1,0 г (выход 95%) гидрохлорида (3S,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263,05 [M+H]⁺.

Стадия С

К раствору гидрохлорида (3S,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (2,60 г, 9,92 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (11,95 г, 79,35 ммоль, 8,0 экв.) и имидазол (5,40 г, 79,4 ммоль, 8,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 60°C и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя хлороформом/метанолом (9/1), с получением 3,40 г (выход 88%) (3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина в

виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377,10 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амин (3,20 г, 8,50 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (1,24 г, 7,82 ммоль, 0,9 экв.) и АсОН (1,53 г, 25,5 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли СТАВ (14,0 г, 66,0 ммоль, 3,0 экв.). Через 2 часа реакционную смесь гасили добавлением 20 мл насыщенного водного NaHCO₃. Раствор экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3/1), с получением 0,93 г (выход 24%) (R)-1-((3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (R)-1-((3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (920 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) медленно добавляли NaNH (239 мг, 5,99 ммоль, 3,0 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли 2,2-диоксид трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (568 мг, 2,40 ммоль, 1,2 экв.) и полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали 2×30 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3/2), с получением 767 мг (выход 62%) трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 618,35 [M+H]⁺.

Стадия F

Раствор трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (790 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в 4M HCl в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме с получением 600 мг (выход 96%) гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. (ИЭР, m/z): 461,25 [M+H]⁺.

Стадия G

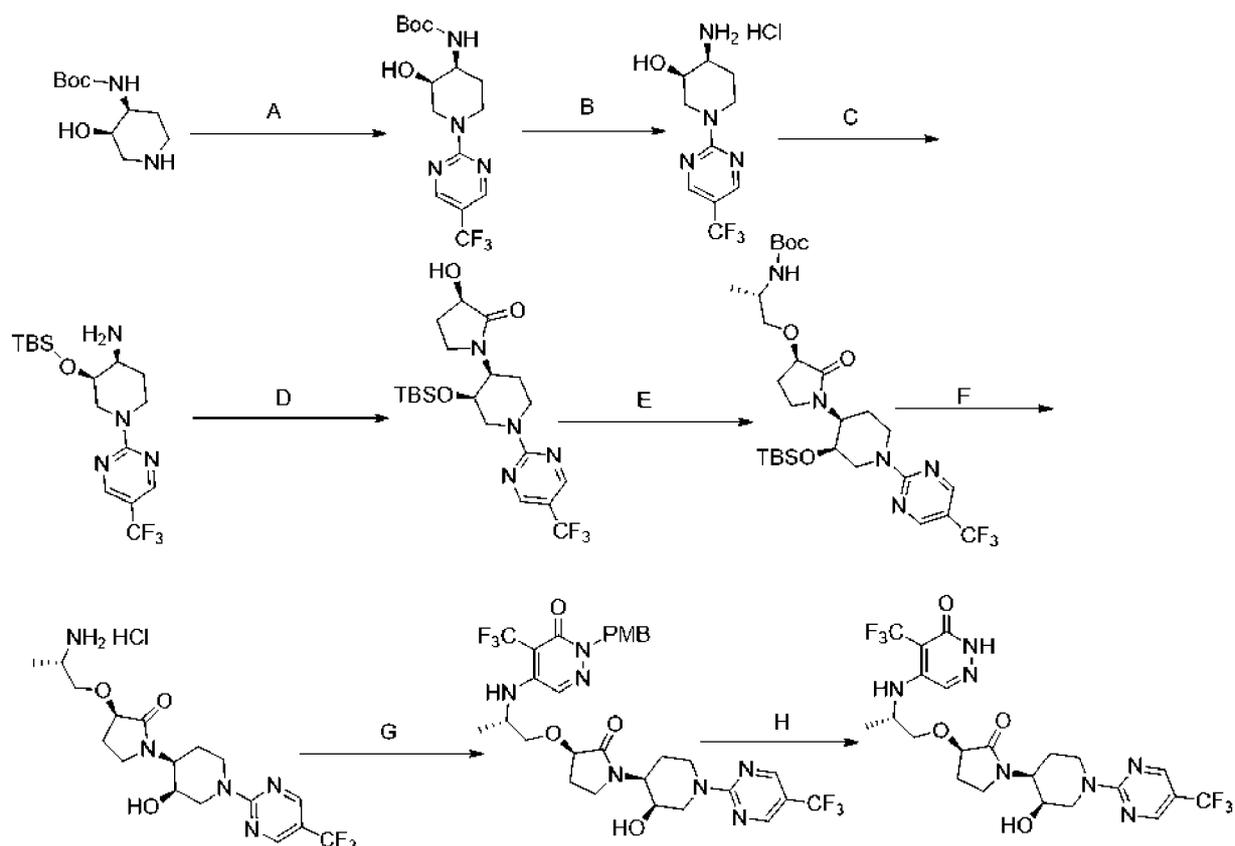
К раствору гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (650 мг, 1,6 ммоль,

1,0 экв.) в этаноле (8 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (616 мг, 1,93 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (1,04 г мг, 8,06 ммоль, 5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 60°C и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (10/1), с получением 550 мг (выход 50%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 686,20 [M+H]⁺.

Стадия H

Раствор 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (550 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.) в TfOH/TfU (3 мл, 1:10) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем гасили добавлением воды (5 мл). pH доводили до 7-8 с помощью бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (3/2), с получением 189 мг (выход 42%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566,25 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,38 (шир., 1H), 5,06 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,93-4,78(м, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 4,02-3,94(м, 1H), 3,92-3,81 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 2H), 3,04 (т, J=12,6 Гц, 1H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 1H), 1,53 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 60. Синтез 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она



Стадия А

К раствору трет-бутил ((3R,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (1,02 г, 4,71 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли K_2CO_3 (980 мг, 7,2 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (863 мг, 4,73 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при $60^\circ C$ и затем гасили добавлением воды (20 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 1,59 г (выход 93%) трет-бутил ((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 363,10 $[M+H]^+$.

Стадия В

К раствору трет-бутил ((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,59 г, 4,39 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов и затем концентрировали с получением 1,43 г (выход 97%) гидрохлорида (3R,4S)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263,10 $[M+H]^+$.

Стадия С

К раствору гидрохлорида (3R,4S)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (1,43 г, 4,26 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) добавляли имидазол (2,20 г, 32,3 ммоль, 7,6 экв.) и трет-бутилхлордиметилсилан (4,05 г, 26,9 ммоль, 6,3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 часов при $60^\circ C$ и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя

дихлорметаном/метанолом (19/1), с получением 1,74 г (выход 98%) (3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амин в виде масла оранжевого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377,20 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амин (1,74 г, 4,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (3,71 г, 23,5 ммоль, 5,6 экв.) и АсОН (0,57 г, 9,6 ммоль, 2,3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (3,04 г, 14,3 ммоль, 3,5 экв.) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл насыщенного водного бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (2/1), с получением 1,16 г (выход 56%) (R)-1-((3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-он в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (R)-1-((3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-он (1,12 г, 2,43 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN (437 мг, 11,0 ммоль, 4,5 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли раствор 2,2-диоксида трет-бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата (700 мг, 3 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 13 часов и затем гасили добавлением ледяной воды (10 мл). pH доводили до ~6-7 с помощью 2N HCl. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1/2), с получением 790 мг (выход 52%) трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 618,35 [M+H]⁺.

Стадия F

Раствор трет-бутил ((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (790 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (20 мл) перемешивали в течение 1,5 дней при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 600 мг гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он в виде

твердого вещества желтого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404,20 $[M+H]^+$.

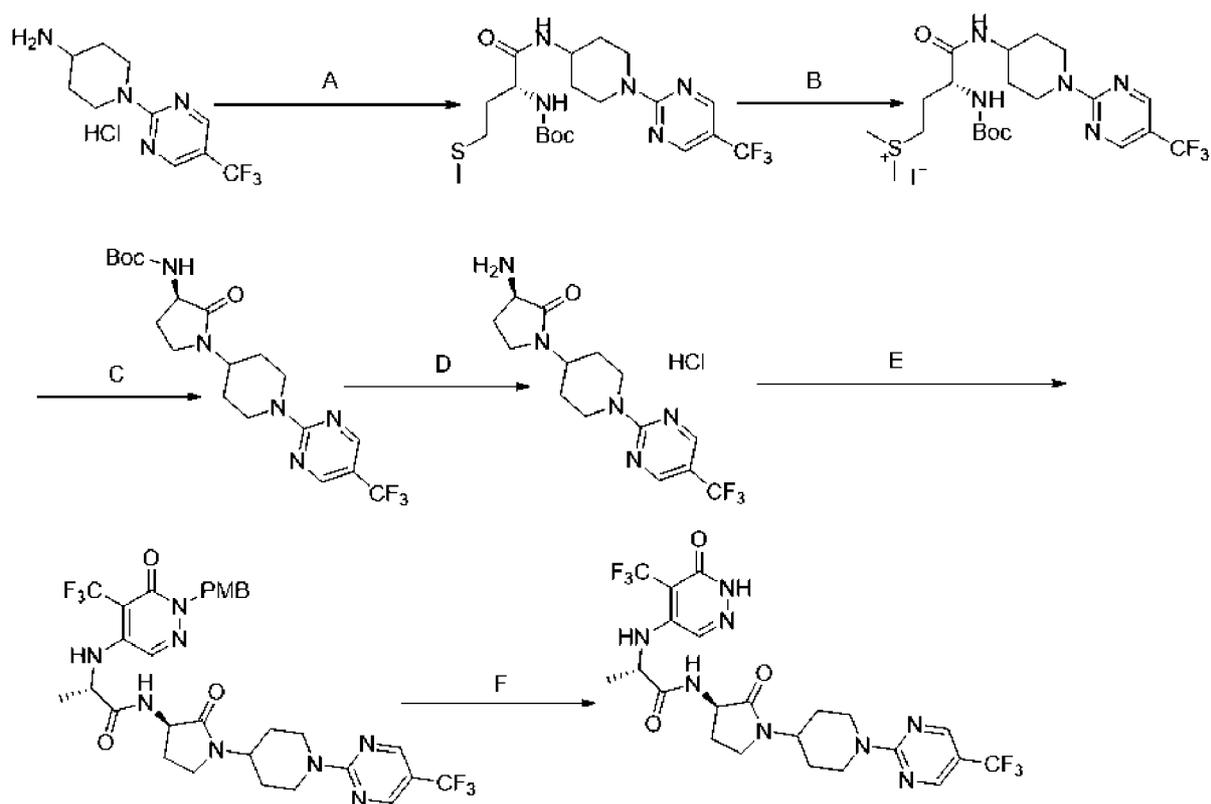
Стадия G

К раствору гидрохлорида (R)-3-((S)-2-аминопропокси)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (593 мг, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (15 мл) добавляли диизопропилэтиламин (750 мг, 5,8 ммоль, 4,3 экв.) и 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (452 мг, 1,42 ммоль, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 7 часов при 60°C и затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали 2×30 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/ CH_3CN (1/3), с получением 706 мг (выход 64%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 686,10 $[M+H]^+$.

Стадия H

Раствор 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (706 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ/ $TfOH$ (4,5 мл, 10:1) перемешивали в течение 1 часа при 0°C, а затем гасили добавлением ледяной воды (10 мл). pH доводили до 7 с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/ CH_3CN (2/1), с получением 254 мг (выход 43%) 5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества светло-зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566,15 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 6,39-6,27 (м, 1H), 5,02 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,89-4,75 (м, 2H), 4,22-4,15 (м, 1H), 4,11 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,08-3,96 (м, 1H), 3,91 (шир., 1H), 3,83 (дд, $J=10,0$, 6,5 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,0$, 4,7 Гц, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,13 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,52-1,42 (м, 1H), 1,18 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 61. Синтез (S)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропанамида.



Стадия А

К раствору (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановой кислоты (2,65 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрохлорид 1-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-амина (3,00 г, 10,6 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (4,44 г, 11,7 ммоль, 1,1 экв.) и диизопропилэтиламин (4,11 г, 31,8 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1/1), с получением 3,9 г (выход 77%) трет-бутил (R)-(4-(метилтио)-1-оксо-1-((1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 478,20 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору трет-бутил (R)-(4-(метилтио)-1-оксо-1-((1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (3,87 г, 8,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли метилйодид (1,73 г, 12,2 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C, а затем концентрировали в вакууме с получением 4,7 г (выход 94%) (R)-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-4-((1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)амино)бутил)диметилсульфоний йодида в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492,23 [M]⁺.

Стадия С

К раствору (R)-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-4-((1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)амино)бутил)диметилсульфоний йодида

(4,7 г, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли гидрид натрия (970 мг, 40,4 ммоль, 5,3 экв., 60% дисперсия в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C, а затем гасили добавлением 100 мл воды и экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, промывали водой, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из PE:EtOAc (10:1) с получением 2 г (выход 61%) трет-бутил (R)-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 430,20 [M+H]⁺.

Стадия D

Раствор трет-бутил (R)-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (2,00 г, 4,66 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме с получением 1,5 г (выход 98%) гидрохлорида (R)-3-амино-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 330,15 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-L-аланина (1,4 г, 8 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрохлорид (R)-3-амино-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (155 мг, 1,0 экв.), НАТУ (179 мг, 1 экв.) и диизопропилэтиламин (243 мг). Через 2 часа реакцию смесь гасили добавлением 100 мл воды и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (2/3), с получением 220 мг (выход 66%) (S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 683,25 [M+H]⁺.

Стадия F

К раствору (S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида (210 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (2,7 мл) добавляли TfOH (0,3 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов и затем добавляли 50 мл воды. pH доводили до 7 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (1/1), с получением 81 мг (выход 46%) (S)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропанамида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 563,10 [M+H]⁺. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,61

(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)метил)оксазолидин-3-карбоксилата (1,12 г, 2,06 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали 4N HCl в диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов и концентрировали с получением гидрохлорида (R)-3-((S)-2-амино-3-гидроксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (600 мг, выход 65%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404,20 [M+H]⁺.

Стадия С

К раствору гидрохлорида (R)-3-((S)-2-амино-3-гидроксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (420 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в i-PrOH (45 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (304 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламин (987 мг, 7,64 ммоль, 8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80°C и затем разбавляли 150 мл этилацетата. Смесь промывали 3×50 мл воды, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом, с получением 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (440 мг, выход 60%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 686,25 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (775 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли DMAP (27 мг, 0,23 ммоль, 0,2 экв.), триэтиламин (343 мг, 3,39 ммоль, 3,0 экв.) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (430 мг, 2,3 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (71/29), с получением (R)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропил 4-метилбензолсульфоната (330 мг, выход 30%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 840,25 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (R)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропил 4-метилбензолсульфоната (330 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли азид натрия (38 мг, 0,59 ммоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 часа при 80°C и затем гасили добавлением 25 мл воды. Смесь экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(((2S)-1-азидо-3-((2-

оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (330 мг, выход 71%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 711,20 [M+H]⁺.

Стадия F

К раствору 5-(((2S)-1-азидо-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (330 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв., 60%) в ТГФ (5 мл) добавляли трифенилфосфин (182 мг, 0,70 ммоль, 1,5 экв.) и воду (0,5 мл). Раствор перемешивали в течение 1,5 часов при 60°C, концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (87/13), с получением 5-(((2S)-1-амино-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (186 мг, выход 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 685,30 [M+H]⁺.

Стадия G

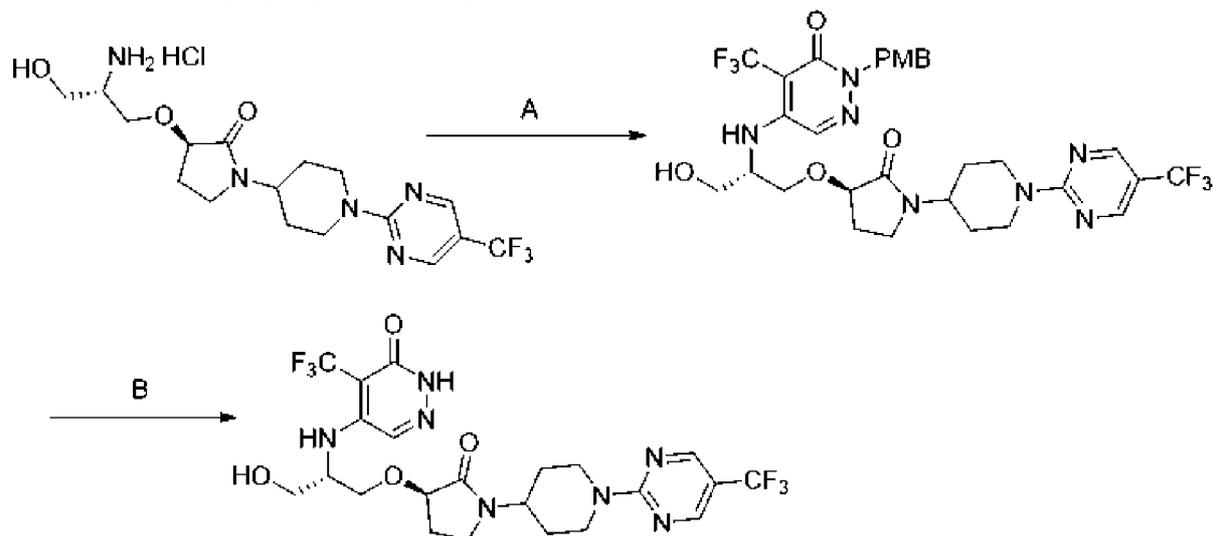
К раствору 5-(((2S)-1-амино-3-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтано (8 мл) добавляли 2,2,2-трифторацетальдегид (57 мг, 0,44 ммоль, 3 экв.), Ti(Oi-Pr)₄ (41 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), AcOH (8 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и NaBH₃CN (18 мг, 0,29 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов при 70°C, а затем разбавляли 50 мл этилацетата и промывали 3×20 мл воды. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (91/9), с получением 2-(4-метоксибензил)-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (67 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 767,25 [M+H]⁺.

Стадия H

К раствору 2-(4-метоксибензил)-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (60 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (1 мл) добавляли TfOH (0,1 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 8 мл воды и pH доводили до 9 с помощью твердого Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 2×30 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/CH₃CN (37/63), с получением 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (20 мг, выход 39%) в виде твердого вещества белого

цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 647,20 $[M+H]^+$; 1H ЯМР(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,60-6,60 (м, 1H), 4,82 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,20-4,01 (м, 4H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,72-3,58 (м, 1H), 3,18-2,96 (м, 4H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H), 1,81-1,50 (м, 6H).

Пример 63. Синтез 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она.



Стадия А

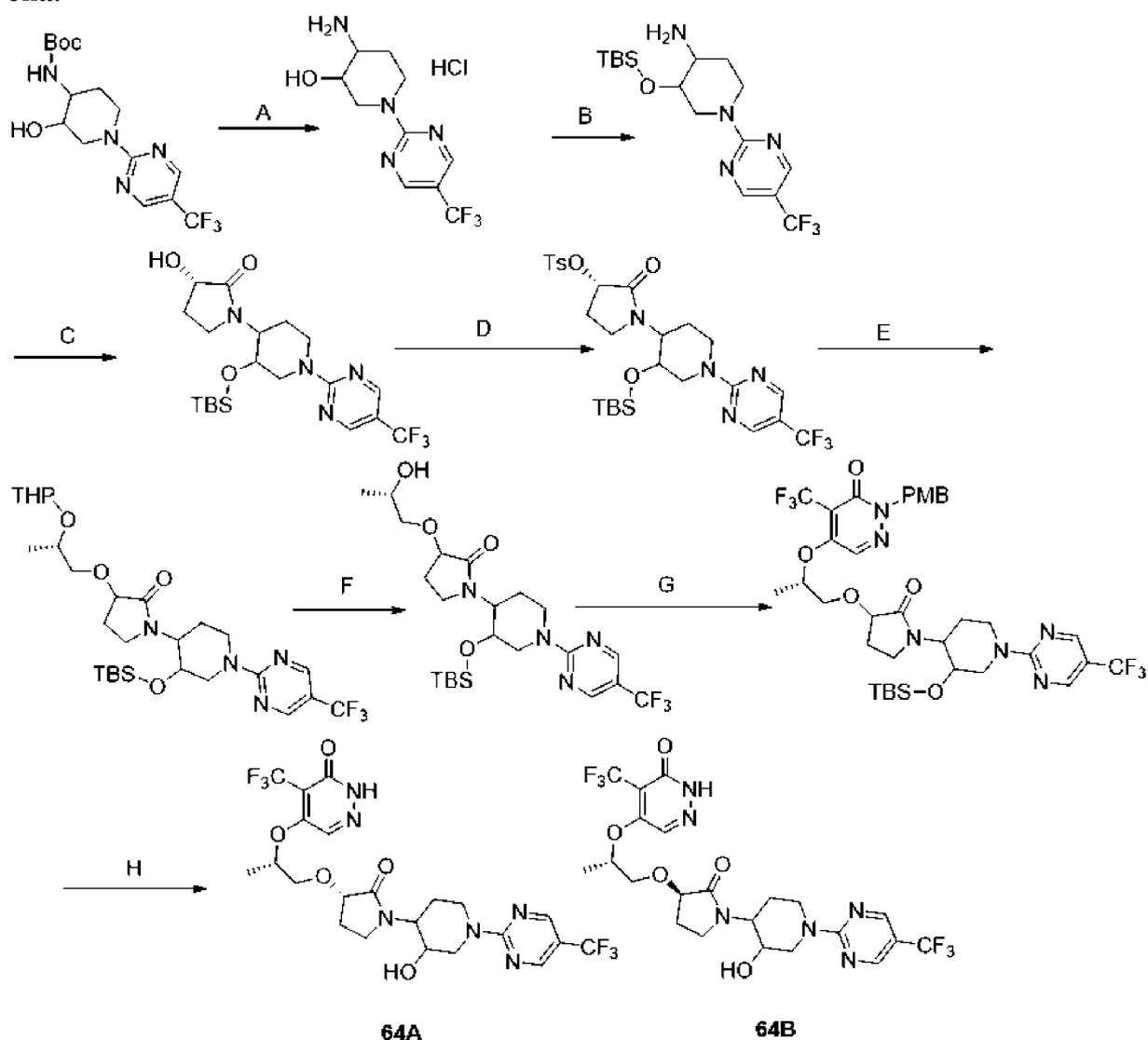
К раствору гидрохлорида (R)-3-(((S)-2-амино-3-гидроксипропокси)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (130 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (106 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (101 мг, 1,00 ммоль, 3,4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 дней при $60^\circ C$ и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/ CH_3CN (1/1), с получением 150 мг (выход 62%) 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 686,20 $[M+H]^+$.

Стадия В

Раствор 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (150 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ/ $tBuOH$ (1,5 мл, 10:1) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем гасили добавлением ледяной воды (10 мл). рН нейтрализовали с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$ и полученный раствор экстрагировали 3×30 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/ CH_3CN (3/2), с

получением 15 мг (выход 12%) 5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566,25 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (шир., 1H), 8,69 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,29-6,31 (м, 1H), 5,10 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 3H), 3,88 (дд, $J=10,1, 6,4$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=10,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,54 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 3,04 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,29-2,21 (м, 1H), 1,77-1,50 (м, 5H).

Пример 64. Синтез син-5-(((2S)-1-(((3S)-1-(3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она и син-5-(((2S)-1-(((3R)-1-(3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она.



Стадия А

К раствору рацемического син-трет-бутил (3-гидрокси-1-(5-

(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (2,22 г, 6,13 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (10 мл, 4M). Раствор перемешивали в течение 1,5 часов при 50°C, а затем концентрировали в вакууме с получением 2,28 г (выход 99%) гидрохлорида син-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263,05 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору гидрохлорида син-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (2,28 г, 7,63 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (20 мл) добавляли имидазол (3,15 г, 46,3 ммоль, 6,1 экв.) и трет-бутилхлордиметилсилан (5,80 г, 38,5 ммоль, 5,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 часов при 60°C и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (24/1), с получением 2,27 г (выход 78%) син-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377,10 [M+H]⁺.

Стадия С

К раствору син-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (2,27 г, 6,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли (R)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (5,70 г, 36,0 ммоль, 5,98 экв.) и AcOH (1,08 г, 17,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли СТАВ (3,84 г, 18,1 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 часов. После завершения реакцию смесь гасили добавлением 50 мл насыщенного водного бикарбоната натрия и экстрагировали 3×60 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (24/1), с получением 2,55 г (выход 81%) син-(3S)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,15 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору син-(3S)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (2,40 г, 5,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (2,19 г, 21,6 ммоль, 4,2 экв.), 4-метилбензолсульфонилхлорид (2,04 г, 10,7 ммоль, 2,1 экв.) и DMAP (0,13 г, 1,07 ммоль, 0,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили добавлением 50 мл ледяной воды. Раствор экстрагировали 2×100 мл ДХМ, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:2-10:1), с получением 3,4 г (выход 99%) син-(3S)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ила 4-метилбензолсульфоната в виде твердого вещества светло-

желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 615,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (1,09 г, 6,80 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (0,27 г, 6,85 ммоль, 2,0 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли син-(3S)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ила 4-метилбензолсульфонат (2,10 г, 3,42 ммоль, 1,0 экв.) и раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (5 мл), концентрировали в вакууме и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1/2), с получением 775 мг (выход 38%) син-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пирролидин-2-она в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 603,20 [M+H]⁺.

Стадия F

К раствору син-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пирролидин-2-она (500 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (210 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре и затем гасили добавлением твердого Na₂CO₃ (200 мг). Полученную смесь концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом, с получением 350 мг (выход 79%) 1-син-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-гидроксипропокси)пирролидин-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,20 [M+H]⁺.

Стадия G

К раствору син-1-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-гидроксипропокси)пирролидин-2-она (360 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-он (301 мг, 0,95 ммоль, 1,4 экв.) и t-BuOK (290 мг, 2,6 ммоль, 3,8 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов, а затем концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1/1), с получением 471 мг (выход 85%) син-5-(((2S)-1-((1-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 801,3[M+H]⁺.

Стадия H

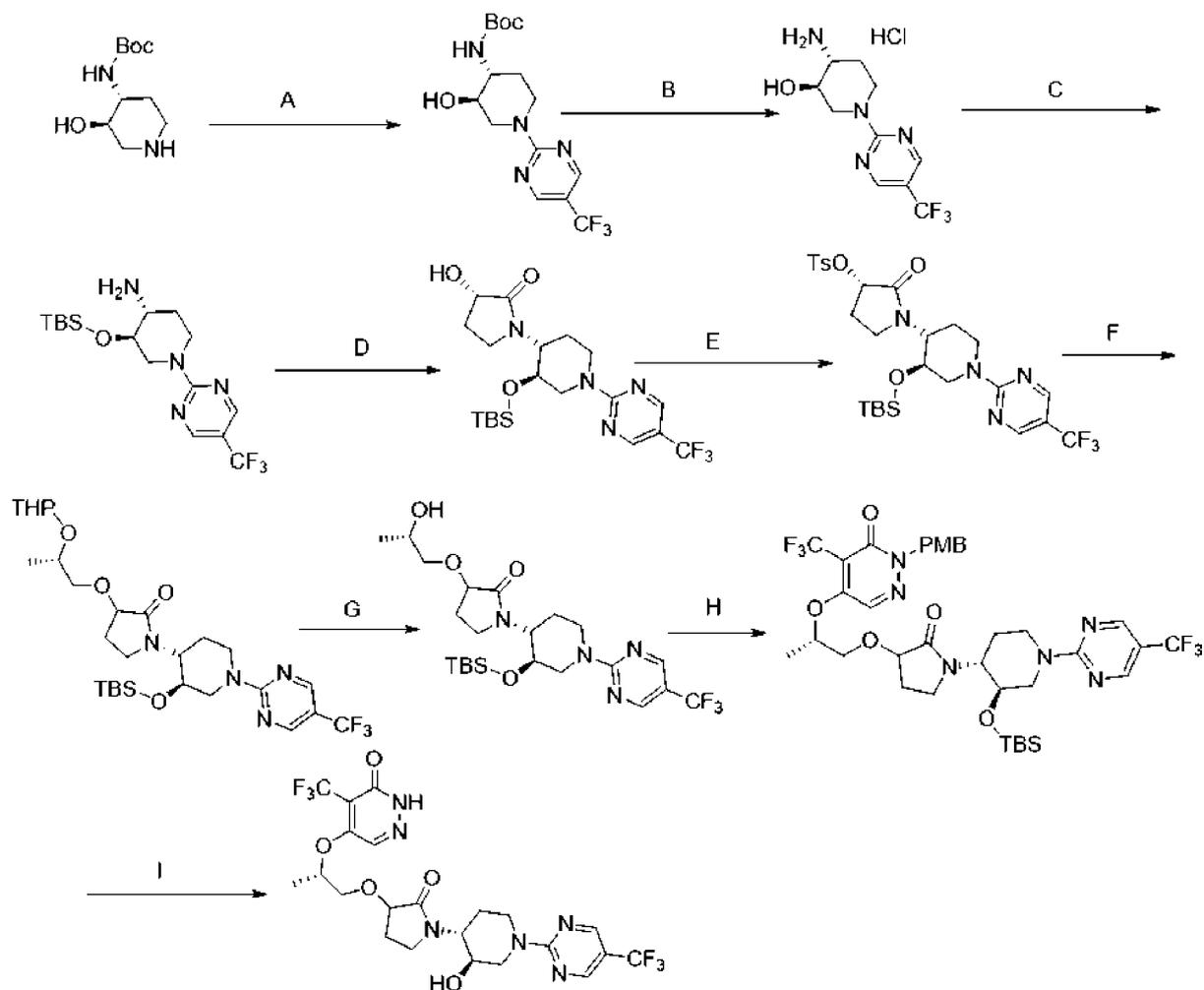
Раствор син-5-(((2S)-1-((1-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-

ил)окси)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (471 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ/TfOH (3 мл, 10:1) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) и pH доводили до 7 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата, а органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку для обращенно-фазной хроматографии, элюируя водой/CH₃CN (1/1), и дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 (10 mM NH₃-MeOH); подвижная фаза В: ИПС; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 30% В в течение 7 мин; 220/254 нм. Абсолютную стереохимию стереоцентра пирролидона присваивали по аналогии с примером 10 на основании активности PARP7 более активного диастереомера и по аналогии с рентгеновской кристаллической структурой из примера 10В. Абсолютная стереохимия стереоцентров пиперидина была не определена.

Пример 64, изомер А (64А). Син-5-(((2S)-1-(((3S)-1-(3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (61 мг, выход 25%, твердое вещество грязно-белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 567,20[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,22 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 5,22-5,15 (м, 1H), 5,00 (шир., 1H), 4,90-4,72 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,63 (дд, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,61-1,58 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,2 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см; 3 мкм; (Нех:ДХМ=3:1 масс./0,1% диэтиламин:ИПС=90:10; скорость потока: 1 мл/мин); время удерживания: 3,726 мин. (более быстрый пик).

Пример 64, изомер В (64В). Син-5-(((2S)-1-(((3R)-1-(3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (144 мг, выход 59%, твердое вещество грязно-белого цвета). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 567,10[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 5,19-5,15 (м, 1H), 5,00 (шир., 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,74 (дд, J=11,1, 3,3 Гц, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,17-2,98 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,47 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,28 (д, J=6,2 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ: CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см; 3 мкм; (Нех:ДХМ=3:1 масс./0,1% диэтиламин:ИПС=90:10; скорость потока: 1 мл/мин); время удерживания: 5,703 мин. (более медленный пик).

Пример 65. Синтез 5-(((2S)-1-(((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он



Стадия А

К раствору трет-бутил ((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (2,00 г, 9,25 ммоль, 1,00 экв.) 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (1,69 г, 9,25 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,56 г, 18,5 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при $50^\circ C$ и гасили добавлением 50 мл ледяной воды. Затем твердые вещества собирали фильтрацией с получением 2,8 г (выход 84%) трет-бутил ((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 363,10 [M+H]⁺.

Стадия В

Раствор трет-бутил ((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (2,80 г, 7,73 ммоль, 1,00 экв.) в 4N HCl в диоксане (20 мл) перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением 2,6 г неочищенного (3R,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола в виде прозрачного масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 263,05[M+H]⁺.

Стадия С

К раствору (3R,4R)-4-амино-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ола (2,60 г, 9,92 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (15 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид

(5,98 г, 39,7 ммоль, 4,00 экв.) и имидазол (5,40 г, 79,3 ммоль, 8,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 60°C, а затем концентрировали в вакууме и наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (99/1), с получением 2,5 г (выход 67%) (3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 377,15 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору (3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-амина (3,20 г, 8,50 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ и ДМФА (1:1, 90 мл) добавляли (S)-2-(2,2-диметил-5-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)ацетальдегид (2,69 г, 17,0 ммоль, 2,0 экв.), СТАВ (7,21 г, 34,0 ммоль, 4,0 экв.) и АсОН (0,51 г, 8,5 ммоль, 1,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 6 часов и затем гасили добавлением 90 мл воды. Раствор экстрагировали 3×180 мл ДХМ и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя ДХМ/метанолом (95/5), с получением 1,9 г (выход 49%) (S)-1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,20 [M+H]⁺.

Стадия E

К раствору (S)-1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-она (1,00 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и TsCl (496 мг, 2,61 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ДМАР (265 мг, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (439 мг, 4,34 ммоль, 2,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 часов и затем добавляли насыщенный водный NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3 x 10 мл ДХМ. Объединенные органические слои промывали 3×30 мл насыщенного водного NaHCO₃, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1/1), с получением 1,0 г (выход 75%) (S)-1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ила 4-метилбензолсульфоната в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 615,30 [M+H]⁺.

Стадия F

К раствору (S)-1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ила 4-метилбензолсульфоната (540 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (42 мг, 1,8 ммоль, 2,0 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Добавляли (2S)-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол (281 мг, 1,76 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь затем гасили добавлением 10 мл MeOH, концентрировали в вакууме и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1/1) с получением 181 мг (выход 34%) 1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-

(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропокси)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,25 [M+H]⁺.

Стадия G

К раствору 1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропокси)пирролидин-2-она (180 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (75 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 40°C, а затем концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (4/1), с получением 127 мг (выход 82%) 1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-гидроксипропокси)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,20 [M+H]⁺.

Стадия H

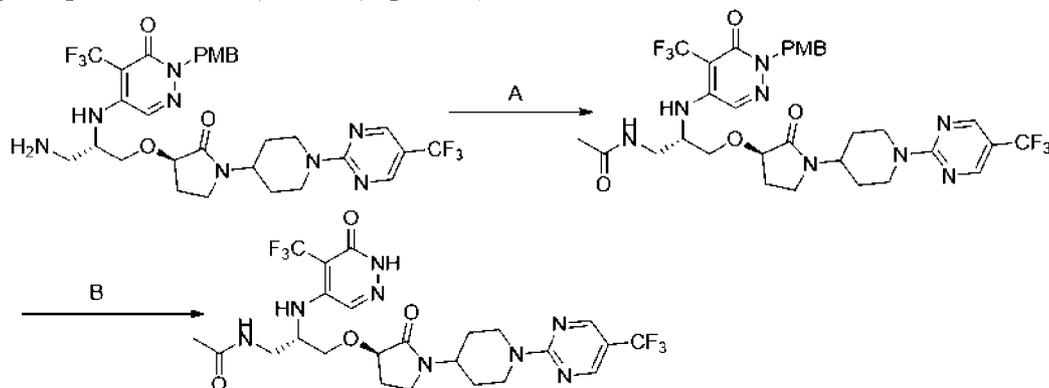
К раствору 1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((S)-2-гидроксипропокси)пирролидин-2-она (120 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (50 мг, 0,5 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (86 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 0°C. Смесь концентрировали и остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (4/1) с получением 62 мг (выход 34%) 5-((S)-1-(1-((3R,4R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-илокси)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 801,35 [M+H]⁺.

Стадия I

Раствор 5-(((2S)-1-([1-[(3R,4R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]-2-оксопирролидин-3-ил]окси)пропан-2-ил]окси)-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-она (60 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в ТФУ и ТfOH (3 мл, 10:1) перемешивали в течение 4 часов при 0°C, а затем разбавляли 10 мл ледяной воды. pH доводили до 7 путем добавления насыщенного водного NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя водой/CH₃CN (1/1), с получением 7 мг (выход 14%) 5-(((2S)-1-((1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 567,40 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,31-8,27 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H),

5,19-5,12(м, 1H), 4,89-4,81(м, 1H), 4,73 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,14-3,69 (м, 4H), 3,64-3,39 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,27-2,18(м, 1H), 1,62-1,50 (м, 3H), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 66. Синтез N-((S)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропил)ацетамида.



Стадия А

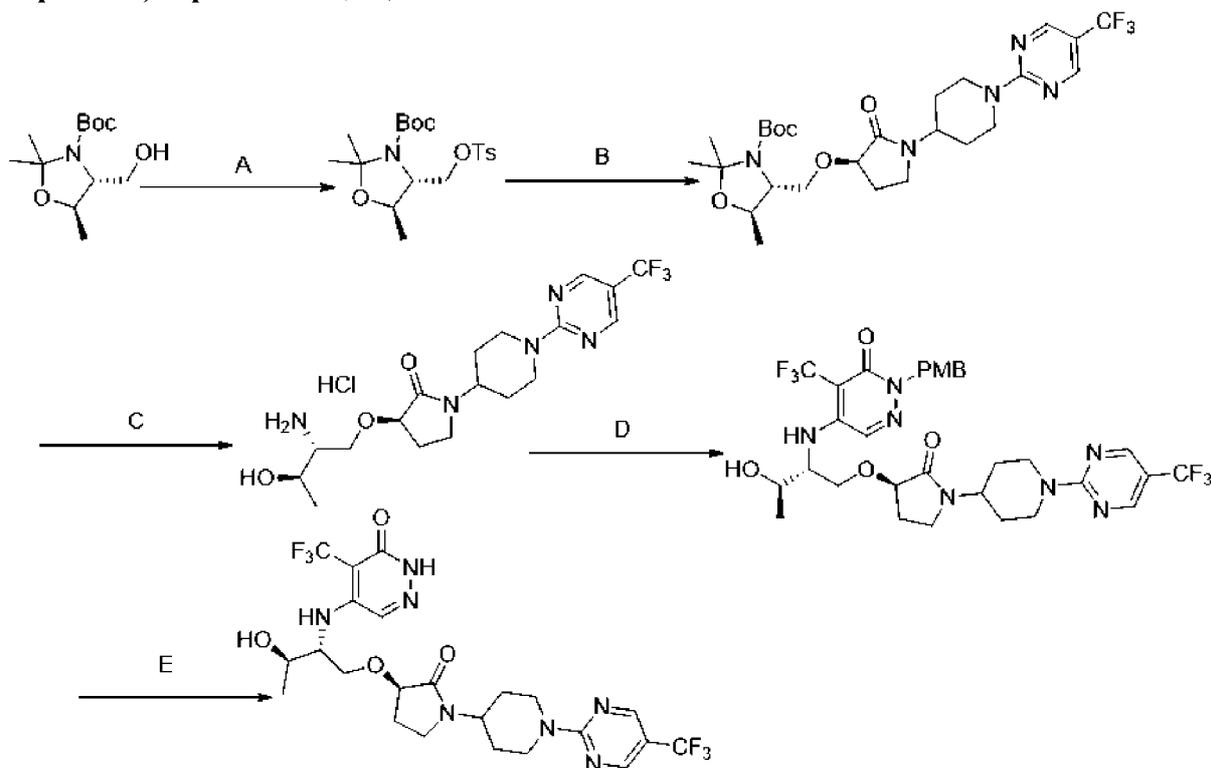
К раствору 5-(((2S)-1-амино-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (70 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли DMAP (1 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.), уксусный ангидрид (15 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (31 мг, 0,31 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа и затем разбавляли 60 мл этилацетата. Смесь промывали 3×20 мл воды, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением N-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропил)ацетамида (66 мг, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 727,25 [M+H]⁺.

Стадия В

К раствору N-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропил)ацетамида (66 мг, 0,090 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (1 мл) добавляли TfOH (0,1 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 8 мл воды и pH доводили до 9 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 2×30 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя водой/CH₃CN (47/53), с получением N-((S)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (13 мг, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 607,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6) δ 12,49 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,14 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,55-6,44 (м, 1H), 4,82 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,21-4,02 (м, 3H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,30-2,96 (м, 6H), 2,31-2,15 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,81-1,45 (м, 5H).

Пример 67. Синтез 5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она



Стадия А

К раствору трет-бутил (4R,5R)-4-(гидроксиметил)-2,2,5-триметилноксазолидин-3-карбоксилата (4,0 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (3,7 г, 20 ммоль, 1,2 экв.), DMAP (1,9 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (3,3 г, 32,6 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов и затем промывали 2×25 мл насыщенного водного NaHCO_3 . Органические слои концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (9/1), с получением 5,8 г (выход 89%) трет-бутил (4R,5R)-2,2,5-триметил-4-((тозилокси)метил)ноксазолидин-3-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 344,05 $[M+H]^+$.

Стадия В

К раствору (R)-3-гидрокси-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (500 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (72 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв., 60% дисперсия в масле). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли трет-бутил (4R,5R)-2,2,5-триметил-4-((тозилокси)метил)ноксазолидин-3-карбоксилат (1,8 г, 4,5 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 6 часов при 40°C, а затем

концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (15/85), с получением 900 мг трет-бутил (4R,5R)-2,2,5-триметил-4-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)метил)оксазолидин-3-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 558,25[M+H]⁺.

Стадия С

Раствор трет-бутил (4R,5R)-2,2,5-триметил-4-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)метил)оксазолидин-3-карбоксилата (900 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в 4М HCl в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 6 часов, а затем концентрировали с получением 850 мг гидрохлорида (R)-3-((2R,3R)-2-амино-3-гидроксипропан-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она в виде бесцветного масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,10 [M+H]⁺.

Стадия D

К раствору гидрохлорида (R)-3-((2R,3R)-2-амино-3-гидроксипропан-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она (400 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в изопропанол (5 мл) добавляли 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (366 мг, 1,15 ммоль, 1,2 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (620 мг, 4,8 ммоль, 5,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 6 часов при 80°C, а затем концентрировали и наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (95/5), с получением 170 мг (выход 25%) 5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 700,20 [M+H]⁺.

Стадия E

Раствор 5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (120 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ/ТfOH (3 мл, 3:1) перемешивали в течение 40 мин при -10°C. pH довели до ~6-7 с помощью насыщенного водного Na₂CO₃ и полученный раствор экстрагировали 3×25 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя CH₃CN/водой, с получением 5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она 55 мг (выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580,20 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,67 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,25-6,12 (м, 1H), 5,29 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,80 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 3H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,28-2,94 (м, 4H), 2,25-2,16 (м, 1H),

мл) перемешивали в течение 20 часов. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 5 г гидрохлорида этил 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия С

К раствору гидрохлорида этил 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-3-карбоксилата (5,00 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (3,12 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (7,08 г, 51,2 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 60°C, концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/ CH_3CN (9/11), с получением 1,2 г (выход 17%) этил 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 403,2 $[M+H]^+$.

Стадия D

К раствору этил 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата (558 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (111 мг, 2,78 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 часов. pH доводили до 5 с помощью HCl (2 M) и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя водой/ CH_3CN (5:1), с получением 420 мг (выход 81%) 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 375,10 $[M+H]^+$.

Стадия E

К раствору 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (420 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (290 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.), NH_4Cl (90 мг, 1,7 ммоль, 1,5 экв.) и HATU (640 мг, 1,7 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов, а затем наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя водой/ CH_3CN (5:1), с получением 400 мг (выход 95%) 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксиамида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 374,10 $[M+H]^+$.

Стадия F

К раствору 4-((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксиамида (400 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0°C добавляли NaNH (86 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв., 60% дисперсия в масле). Через 15 минут добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-метил-2,2-диоксо-1,2-лямбдаб,3-оксадиазолидин-3-карбоксилата (265 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 2 мл насыщенного водного бикарбоната натрия. Полученный раствор концентрировали и

наносили на колонку с обращенной фазой, элюируя водой/CH₃OH (11:9), с получением 330 мг (выход 48%) трет-бутил ((2S)-1-(((3R)-1-(3-карбамоил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 531,30 [M+H]⁺.

Стадия G

Раствор трет-бутил ((2S)-1-(((3R)-1-(3-карбамоил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (330 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в 4N HCl в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали в вакууме с получением 305 мг (выход 66%) гидрохлорида 4-((R)-3-((S)-2-аминопропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431,20 [M+H]⁺.

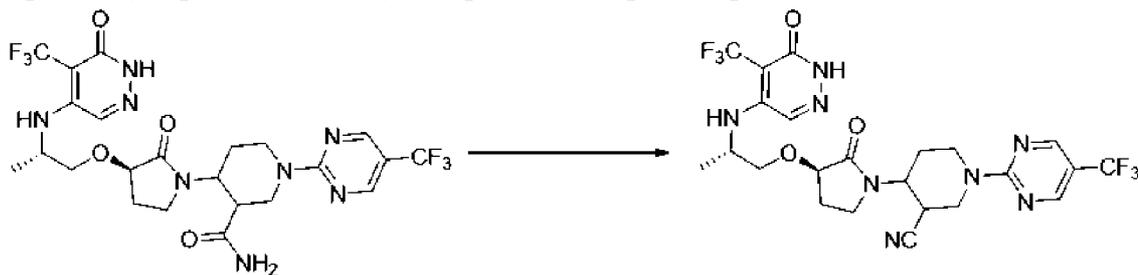
Стадия H

К раствору гидрохлорида 4-((R)-3-((S)-2-аминопропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида (280 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (280 мг, 2,2 ммоль, 3,6 экв.) и 5-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)пиридазин-3-он (201 мг, 0,63 ммоль, 1,1 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 часа при 80°C и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя водой/CH₃CN (1/1), с получением 290 мг (выход 63%) 4-((R)-3-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 713,25 [M+H]⁺.

Стадия I

Раствор 4-((R)-3-((S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида (570 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ/ТfOH (5 мл, 10:1) перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 15 мл ледяной воды и pH доводили до ~7-8 с помощью водного насыщенного Na₂CO₃. Раствор экстрагировали 3×60 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя водой/CH₃CN (3/2), с получением 314 мг (выход 66%) 4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 593,15 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,95 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,37-6,29 (м, 1H), 4,89-4,76 (м, 2H), 4,33-4,01 (м, 3H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 3H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,31-2,12 (м, 1H), 1,82-1,56 (м, 3H), 1,19-1,13 (м, 3H).

Пример 69. Синтез 4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрила.



К раствору 4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид (320 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) в воде (22 мл) и CH_3CN (27 мл) добавляли палладия хлорид (133 мг, 0,75 ммоль, 1,4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем экстрагировали 4×30 мл этилацетата. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой C18, элюируя водой/ CH_3CN (1/1), с получением 15 мг (выход 5%) 4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрила в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 575,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 7,95 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,32 (шир., 1H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,93-4,76 (м, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 4,28-4,12 (м, 2H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,26-3,08 (м, 3H), 2,32-2,24 (м, 1H), 1,99-1,58 (м, 3H), 1,28-1,13 (м, 4H).

Пример А. Ферментативный анализ для ингибирования PARP7

Смещение зонда А, биотинилированного зонда, связывающегося с активным сайтом TPARP, измеряли путем анализа энергопереноса с помощью флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). 20 нл кривой доза-ответ каждого тестируемого соединения помещали в черные 384-луночные полистирольные проксипланшеты (Perkin Elmer), используя Mosquito (TTP Labtech). Реакции проводили в объеме 8 мкл путем добавления 6 мкл TPARP и зонда А в аналитическом буфере (20 мМ HEPES pH=8, 100 мМ NaCl, 0,1% бычий сывороточный альбумин, 2 мМ DTT и 0,002% Твин-20), инкубируя с тестовым соединением при 25°C в течение 30 мин, затем добавляя 2 мкл ULight-anti 6xHis- и LANCE Eu-W1024-меченного стрептавидина (Perkin Elmer). Конечные концентрации TPARP и зонда А составляли 6 нМ и 2 нМ, соответственно. Конечные концентрации ULight-anti 6xHis- и LANCE Eu-W1024-меченного стрептавидина составляли 4 нМ и 0,25 нМ, соответственно. Реакционные смеси инкубировали при 25°C в течение дополнительных 30 мин, затем считывали на планшет-ридере Envision, оборудованном верхним зеркалом LANCE/DELTA (Perkin Elmer), используя возбуждение 320 нм и излучение 615 нм и 665 нм с задержкой 90 мкс. Соотношение излучения 665/615 нм рассчитывали для каждой лунки, чтобы определить количество комплекса TPARP и

зонда А в каждой лунке. Контрольные лунки, содержащие отрицательный контроль 0,25% носителя ДМСО или положительный контроль 100 мкМ 5-(5-(пиперидин-4-илокси)изоиндолин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она, использовали для расчета % ингибирования, как описано ниже:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times \frac{TRF_{\text{соед.}} - TRF_{\text{min}}}{TRF_{\text{max}} - TRF_{\text{min}}}$$

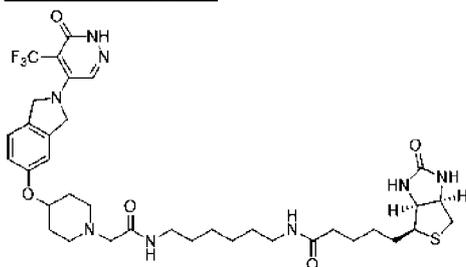
где $TRF_{\text{соед.}}$ представляет собой соотношение TR-FRET в обработанной соединением лунке, TRF_{min} представляет собой соотношение TR-FRET в лунке, обработанной положительным контролем 5-(5-(пиперидин-4-илокси)изоиндолин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-оном, а TRF_{max} представляет собой соотношение TR-FRET в лунке, обработанной отрицательным контролем ДМСО.

Значения % ингибирования наносили на график в виде функции концентрации соединений и применяли следующий 4-параметрический подбор для получения значений IC_{50} :

$$Y = \text{низ} + \frac{(\text{верх} - \text{низ})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Коэффициент Хилла}}\right)}$$

где верх и низ, как правило, могут плавать, но могут быть зафиксированы на 100 или 0, соответственно, в 3-параметрическом подборе. Коэффициент Хилла, как правило, может плавать, но может быть также зафиксирован на 1 в 3-параметрическом подборе. Y представляет собой % ингибирования, а X представляет собой концентрацию соединения.

Синтез зонда А



Стадия А

Раствор 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (2,8 г, 8,52 ммоль, 1,00 экв.), гидробромида 2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ола (4,27 г, 19,76 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (10 мл) в этаноле (40 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5 г 5-(5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 428,23.

Стадия В

Раствор 5-(5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (4,5 г, 10,53 ммоль, 1,00 экв.),

трет-бутил 4-йодопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 64,28 ммоль, 8,00 экв.), карбоната калия (15 г, 108,53 ммоль, 10,00 экв.) и ДМФА (50 мл) перемешивали в течение 2 дней при 80°C. Полученный раствор экстрагировали 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром, с получением *трет*-бутил 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 31%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 611,15.

Стадия С

Раствор *трет*-бутил 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,27 ммоль, 1,00 экв.), диоксана/HCl (5 мл) и диоксана (45 мл) перемешивали в течение 6 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром с получением 1 г 5-[5-(пиперидин-4-илокси)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 511,28.

Стадия D

Раствор 5-[5-(пиперидин-4-илокси)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-2,3-дигидропиридазин-3-она (1 г, 1,96 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил 2-хлорацетата (450 мг, 2,99 ммоль, 3,00 экв.), DIPEA (5 мл) и дихлорметана (10 мл) перемешивали в течение ночи при 25°C. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением *трет*-бутил 2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-ил]ацетата (540 мг, 44%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 625,20.

Стадия E

Раствор *трет*-бутил 2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-ил]ацетата (540 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.) и диоксана/HCl (8 мл) перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 200 мг (выход 53%) 2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-ил]гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 439,31.

Стадия F

Раствор 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]пентановой кислоты (реагент был приобретен у Beijing Dragon Rui Trading Company,

976 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (1,55 г, 11,99 ммоль, 3,00 экв.), HATU (1,82 г, 4,79 ммоль, 1,20 экв.), *трет*-бутил N-(6-аминогексил)карбамата (864 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение ночи при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением 1,5 г (выход 85%) трет-бутил N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]пентанамидо]гексил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 443,26.

Стадия G

Раствор *трет*-бутил N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]пентанамидо]гексил)карбамата (800 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.) в хлориде водорода/диоксане (20 мл) перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 600 мг (88%) гидрохлорида 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]-N-(6-аминогексил)пентанамида в виде неочищенного масла серого цвета. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 343,21.

Стадия H

Раствор 2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-ил]гидрохлорида (175 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 5,00 экв.), HATU (228 мг, 0,60 ммоль, 1,50 экв.), гидрохлорида 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]-N-(6-аминогексил)пентанамида (228 мг, 0,60 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной хроматографией C18, элюируя H₂O/CH₃CN, с получением 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазолидин-4-ил]-N-(6-[2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси)пиперидин-1-ил]ацетамидо]гексил)пентанамида в виде твердого вещества белого цвета (118,3 мг, 39%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 763,35.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 12,52 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,45-6,39 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,91 (д, J=6,1 Гц, 4H), 4,45 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,14-2,96 (м, 5H), 2,91 (с, 2H), 2,82 (дд, J=12,4, 5,1 Гц, 1H), 2,73-2,63 (м, 2H), 2,58 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,33 (ддд, J=11,8, 9,4, 3,1 Гц, 2H), 2,11-1,90 (м, 4H), 1,76-1,54 (м, 3H), 1,57-1,20 (м, 13H).

Данные IC₅₀ для примеров соединений представлены ниже в таблице А-1 («+» представляет собой < 0,1 мкМ; «++» представляет собой ≥ 0,1 мкМ < 1 мкМ; а «+++» представляет собой ≥ 1 мкМ).

Таблица А-1. Данные IC₅₀ для примеров соединений

Пример №	IC ₅₀
1	+
2	+

3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10A	++
10B	+
11	+
12	+
13A	++
13B	+
14A	+++
14B	+
15A	++
15B	+
16	+
17A	++
17B	+
18A	++
18B	+
19A	++
19B	+
20A	+
20B	+
21	++
22A	++
22B	+
23	++
24	+
25	+
26A	+++
26B	+

26C	+++
26D	++
27	+
28	+
29	+
30	+
31A	+
31B	++
32	+
33A	+
33B	+
34A	+
34B	+
35A	+++
35B	+
36A	+
36B	+
37A	+++
37B	+
38A	+
38B	+
39A	+
39B	+
40A	+
40B	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46A	++
46B	+
47A	++
47B	+

48A	+
48B	+
49A	++
49B	+
50A	++
50B	+
51A	++
51B	+
52A	++
52B	+
53	+
54	+
55A	+++
55B	+
56A	+++
56B	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64A	+
64B	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+

Пример В. Влияние ингибиторов PARP7 на рост опухоли в моделях рака легкого человека NCI-H1373

На Фиг. 1 показано, что ингибиторы PARP7 значительно уменьшают рост опухоли в моделях рака легкого человека NCI-H1373. В этом исследовании мышам SCID CB-17 подкожно инокулировали в правый бок клетки NCI-H1373 для развития опухоли. Через

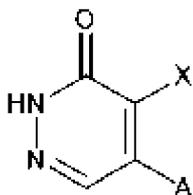
шесть дней после инокуляции опухоли отбирали 20 мышей с размером опухоли в диапазоне 105-160 мм³ (средний размер опухоли 132 мм³) и распределяли в 2 группы, используя стратифицированную рандомизацию, при этом в каждой группе было по 10 мышей на основании объема опухоли. Лечение начинали на следующий день после рандомизации (день рандомизации определяли как день 0) и мышам вводили носитель (50% лабразол), соединение из примера 57 (100 мг/кг п/о р/д*28 дней). Размеры опухолей измеряли три раза в неделю в ходе лечения. Исследование было полностью прекращено на 28 день.

Средний объем опухоли и СПС наносили на график (Фиг. 1). Статистическая значимость, рассчитанная с помощью двухфакторного дисперсионного анализа в сочетании с пост-критерием Бонферрони, в котором группу лечения сравнивали с контрольным носителем, обозначена звездочкой.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

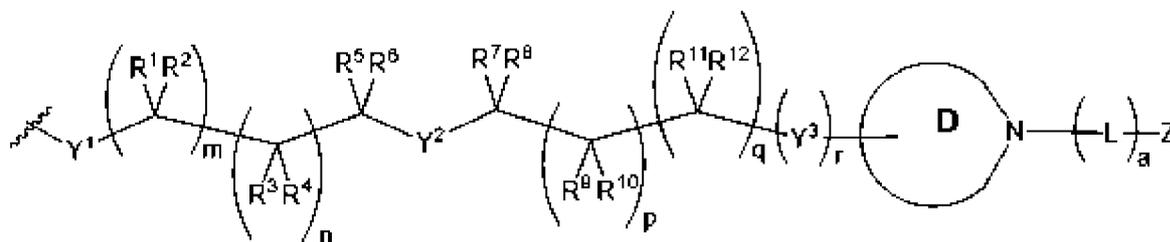


I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой Cl, Br, F, CH₃, CF₃, CF₂H, CN, OCH₃, этил, циклопропил, SCH₃ или изопропил;

A представляет собой группу, имеющую формулу, которая представляет собой (A-1):



(A-1)

Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y или NR^YC(=O)NR^Y, причем каждый R^Y независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

L представляет собой C₁₋₃ алкилен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y или NR^YC(=O)NR^Y;

Z представляет собой H, Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d; причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₁₋₆ галогеналкил из Z каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^Z, галогена, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

Cy^Z выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{bl}, OC(O)NR^{cl}R^{dl}, C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)R^{bl}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}S(O)R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{dl}, S(O)R^{bl},

$S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкила, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил из указанного R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^1 и группа R^Y из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} ,

SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^1 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^3 и R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^7 и R^9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^9 и R^{11} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-10} циклоалкильное кольцо или 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R⁵ и R⁷ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и вместе с Y² образуют 5-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R¹ и R³ вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R³ и R⁵ вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R⁷ и R⁹ вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R⁹ и R¹¹ вместе образуют двойную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

или R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² вместе образуют тройную связь между атомами углерода, к которым они присоединены;

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкила и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил из указанного R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} и S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7},

$C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c1} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

или R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e7} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

a равно 0 или 1;

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

q равно 0 или 1;

г равно 0 или 1;

причем любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, образующих кольцо, независимо выбранных из O, N и S; а также

при этом один или более образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) группами.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CF₃, Br или Cl.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CF₃.

4. Соединение по пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ представляет собой NR^Y или O.

5. Соединение по пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ представляет собой NR^Y.

6. Соединение по пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ представляет собой NH.

7. Соединение по пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ представляет собой O.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y² представляет собой O, NR^Y или C(=O)NR^Y.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y² представляет собой O, NH, NCH₃ или C(=O)NH.

10. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y² представляет собой O или NR^Y.

11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y² представляет собой O, NH или NCH₃.

12. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y² представляет собой O.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y³ представляет собой C(=O)NR^Y.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y³ представляет собой C(=O)NCH₂.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; причем указанный C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3},

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.

16. Соединение по любому из пп. 1-14, где R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.

17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ и $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$.

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен $\text{OR}^{\text{a}3}$.

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H, метил, метоксиметил, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ или $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H, метил или метоксиметил.

21. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

22. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

23. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и группа R^{Y} из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.

24. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и группа R^{Y} из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^1 , образуют азетидиновое кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.

25. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и группа R^{Y} из Y^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с

атомами, образующими Y^1 , образуют азетидиновое кольцо.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой метил.

29. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой CH_2 .

33. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой H.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^1 представляет собой H.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил.

37. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^2 представляет собой H или метил.

38. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^3 представляет собой H или C_{1-4} алкил.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^3 представляет собой H, метил или этил.

40. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Y из Y^3 представляет собой CH_2 .

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и



42. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопирролидиновое кольцо или пирролидиновое кольцо, каждое необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

43. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопирролидиновое кольцо.

44. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и группа R^Y из Y^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y^3 , и вместе с атомами углерода, замещенными R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , если они присутствуют, образуют оксопиперидиновое кольцо.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

46. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексан.

47. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой моноциклическую 4-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{a2} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

48. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой азетидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное OR^{a2} .

49. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, F, $C(O)NH_2$ или CN.

50. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное OH.

51. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой пиперидиновое кольцо.

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой Cy^Z .

53. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$, $NR^{cl}C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}S(O)R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)R^{bl}$, $S(O)NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)_2R^{bl}$ и $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, причем алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$, $NR^{cl}C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}S(O)R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)R^{bl}$, $S(O)NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)_2R^{bl}$ и $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$.

54. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN, метилом или C_{1-3} галогеналкилом.

55. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN, метилом или C_{1-3} галогеналкилом.

56. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой 6-членную гетероарильную группу, замещенную галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом.

57. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой пиримидинильную, пиазинильную, пиридинильную или тиазолильную группу, замещенные галогеном, CN или C_{1-3} галогеналкилом.

58. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой пиримидинил, замещенный CF_3 .

59. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z выбран из 5-(трифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(трифторметил)тиазол-2-ила, 5-(трифторметил)пиазин-2-ила, 5-(дифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(дифторметил)пиазин-2-ила, 5-фторпиримидин-2-ила, 5-хлорпиримидин-2-ила, 5-хлорпиазин-2-ила, 5-бромпиримидин-2-ила, 5-цианопиридин-2-ила, 5-цианотиазол-2-ила, 5-цианопиазин-2-ила, 5-метилпиримидин-2-ила.

60. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z выбран из 5-(трифторметил)пиримидин-2-ила, 5-(трифторметил)тиазол-2-ила, 5-(трифторметил)пиазин-2-ила, 5-цианопиридин-2-ила, 5-(дифторметил)пиримидин-2-ила, 5-хлорпиримидин-2-ила, 5-(дифторметил)пиазин-2-ила и 5-бромпиримидин-2-ила.

61. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^Z представляет собой 5-(трифторметил)пиримидин-2-ил.

62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1.

63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

64. Соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0.

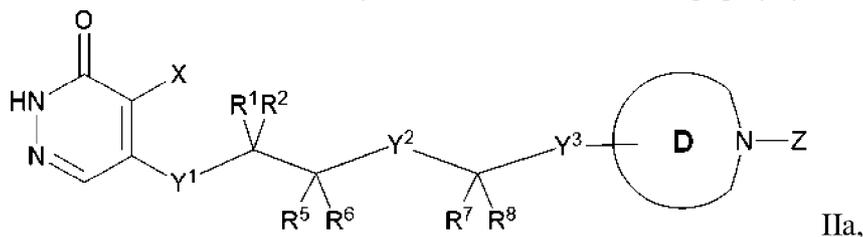
65. Соединение по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 0.

66. Соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемая соль, где r равно 1.

67. Соединение по любому из пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где a равно 0.

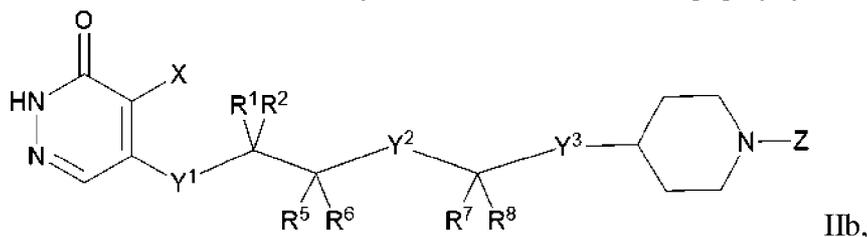
68. Соединение по любому из пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CF_3 , Y^1 представляет собой NR^Y , Y^2 представляет собой O , Y^3 представляет собой $C(=O)NR^Y$, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H , R^5 представляет собой H , R^6 представляет собой H , R^7 представляет собой CH_2 , R^8 представляет собой H , кольцо D представляет собой пиперидин, замещенный OH , а Z представляет собой Cu^Z , причем Cu^Z представляет собой пиримидинил, замещенный CF_3 .

69. Соединение по любому из пп. 1-68, имеющее формулу IIa:



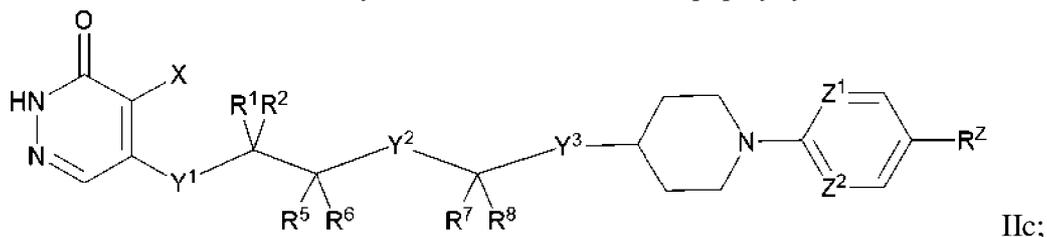
или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Соединение по любому из пп. 1-68, имеющее формулу IIb:



или его фармацевтически приемлемая соль.

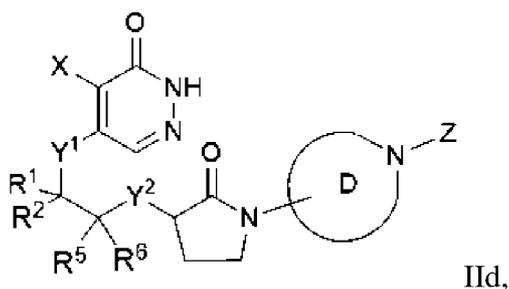
71. Соединение по любому из пп. 1-68, имеющее формулу IIc:



или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 и Z^2 каждый независимо выбран

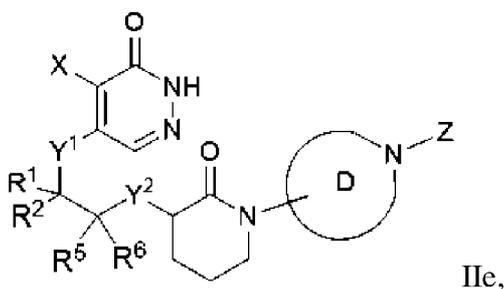
из N и CH, и при этом R^Z представляет собой галоген, CN или C_{1-3} галогеналкил.

72. Соединение по любому из пп. 1-68, имеющее формулу IIд:



или его фармацевтически приемлемая соль.

73. Соединение по любому из пп. 1-68, имеющее формулу IIе:

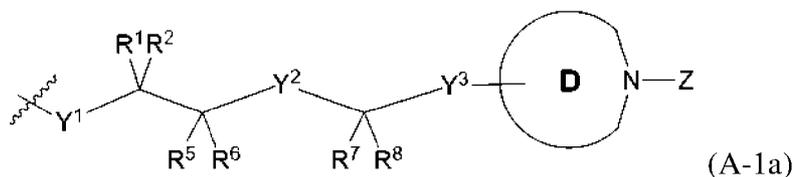


или его фармацевтически приемлемая соль.

74. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой Cl, Br или CF_3 ;

A представляет собой группу, имеющую формулу, которая представляет собой (A-1a):



Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из O, NR^Y , $C(=O)$ и $C(=O)NR^Y$, где каждый R^Y независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

Z представляет собой Cy^Z ;

Cy^Z выбран из 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

кольцо D представляет собой моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил из указанного R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R¹ и группа R^Y из Y¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y¹, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R⁷ и группа R^Y из Y³ вместе с атомами, к которым они присоединены, и вместе с атомами, образующими Y³, образуют 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкила и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил из указанного R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} и S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} и R^{d7} независимо выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ галогеналкокси; и

каждый R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e7} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

причем любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, образующих кольцо, независимо выбранных из O, N и S; а также

при этом один или более образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) группами.

75. Соединение по п. 1, выбранное из:

(S)-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;

(S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-

иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (S)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 ((S)-N-метил-2-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-иламино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетамида;
 (S)-N-(1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-N-метил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;
 (S)-N-этил-2-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (S)-N-метил-2-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)азетидин-2-ил)метокси)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 (S)-2-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида;
 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-хлор-5-((S)-1-(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-илокси)пропан-2-иламино)пиридазин-3(2H)-она;
 4-бром-5-(((2S)-1-((2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;
 6-(4-((S)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;
 5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-((S)-3-((S)-3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((2S)-1-(метил(2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

6-(4-(2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-она;

N-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;
и

N-((3S,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)ацетамида;
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

76. Соединение по п. 1, выбранное из:

(S)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-она;

(R)-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-1'-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2-она;

5-(((S)-1-(((S)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-4,4-диметил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

(R)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)этокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

(S)-6-(4-(2-оксо-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)этокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((3S,4R)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((3R,4S)-4-метил-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4S)-3-фтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

6-((R)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

6-((S)-3,3-дифтор-4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-((1R,5S,6s)-3-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрила;

4-бром-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-бром-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-хлор-5-(((S)-1-(((S)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

4-хлор-5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она;

6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)окси)пропокси)-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинонитрила;

5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

(S)-N-((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропанамида;

5-(((S)-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-гидрокси-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((S)-1-((3R,4S)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

5-(((2S)-1-((1-((3R,4R)-3-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)окси)пропан-2-ил)окси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

N-((S)-3-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропил)ацетамида;

5-(((2R,3R)-3-гидрокси-1-(((R)-2-оксо-1-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)окси)бутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она;

4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид; и

4-((R)-2-оксо-3-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)пирролидин-1-ил)-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрила;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

78. Способ ингибирования активности PARP7, включающий приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемой соли с указанным PARP7.

79. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемой соли.

80. Способ по п. 79, в котором указанный рак представляет собой рак молочной железы, рак центральной нервной системы, рак эндометрия, рак почки, рак толстой кишки, рак легких, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак головы и шеи (рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), рак мочевыводящих путей или рак толстой кишки.

По доверенности

ФИГ. 1

