

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291880 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.24

(51) Int. Cl. C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.21

(54) КИСЛОРОДОСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201911212840.3; 202010368798.0;
202011077052.0

(72) Изобретатель:
Сюй Цзушэн, Лоу Янтун, Се Теган
(CN)

(32) 2019.12.02; 2020.04.29; 2020.10.10

(33) CN

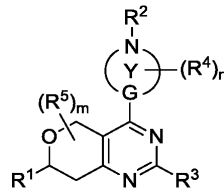
(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(86) PCT/CN2020/122335

(87) WO 2021/109737 2021.06.10

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ИНЛИ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (CN)

(57) Предусматривается кислородосодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение. В настоящем изобретении предусматривается кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение. Ожидается, что кислородосодержащее гетероциклическое соединение может обеспечивать лечение и/или предотвращение различных Ras-опосредованных заболеваний.



A1

202291880

202291880

A1

**КИСЛОРОДОСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая № 201911212840.3, поданной 2 декабря 2019 года, заявки на патент Китая № 202010368798.0, поданной 29 апреля 2020 года, и заявки на патент Китая № 202011077052.0, поданной 10 октября 2020 года. Содержания вышеуказанных заявок на патент Китая включены в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к кислородосодержащему гетероциклическому соединению, способу его получения и его применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ras (вирусный онкоген саркомы крысы) был впервые идентифицирован в саркоме крысы. У млекопитающих семейство генов ras состоит из трех членов: H-Ras, K-Ras и N-Ras, и четвертый экзон K-Ras имеет два варианта: A и B. Гены Ras широко представлены у различных эукариот, таких как млекопитающие, *Drosophila*, грибы, нематоды и дрожжи, и в разной степени экспрессируются в различных тканях. H-Ras в основном экспрессируется в коже и в скелетных мышцах; K-Ras в основном экспрессируется в толстой кишке и в тимусе и N-Ras сильно экспрессируется в семенниках. Белок Ras выполняет функцию молекулярного переключателя в передаче сигнала клетками и регулирует передачу сигнала посредством связывания GTP/GDP и обмена между ними, тем самым регулируя жизненные процессы, такие как клеточная пролиферация, дифференциация, старение и апоптоз.

[0004] Мутация Ras тесно связана с возникновением и развитием опухолей. Ген Ras мутирует в по меньшей мере 30% опухолей человека и считается одним из самых мощных факторов, вызывающих рак. Мутации в прото-онкогенах Ras в основном представляют собой точечные мутации. Было обнаружено более 150 различных

точечных мутаций Ras, большинство из которых представляют собой мутации в положениях 12 и 13 глицина и положении 61 глутамина.

[0005] В течение десятилетий были предприняты усилия по исследованию и разработке низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на Ras, но до сих пор на рынке не были представлены соответствующие лекарственные средства. Ученые всегда стремились разработать конкурентный ингибитор GTP, непосредственно действующий на белки Ras, но безуспешно, ввиду сильного сродства между GTP и Ras (уровень пмоль/л), высокой концентрации GTP в клетках (0,5 мМ), отсутствия карманов, способствующих связыванию малых молекул в структуре белка RAS, и т. д. В последние годы люди добились определенного прогресса в исследовании и разработке лекарственных средств с применением аллостерических сайтов мутанта G12C K-Ras. В 2013 году исследовательская группа сообщила об открытии низкомолекулярных ингибиторов G12C K-Ras (Nature, 2013, 503, 548-551), и они идентифицировали связывающий карман, т. е. аллостерический карман, расположенный ниже области молекулярного переключателя II от мутанта G12C K-Ras, при этом такие ингибиторы связываются с аллостерическим карманом и образуют ковалентную связь с соседним Cys12, таким образом селективно ингибируя активацию G12C K-Ras. Другие исследователи сообщили об ингибиторах KRAS с клеточной активностью (Science, 2016, 351, 604-608). В настоящее время в клинической разработке находится несколько лекарственных средств. В 2018 году Amgen начала клинические испытания соединения AMG510, которое является первым низкомолекулярным ингибитором, непосредственно воздействующим на KRAS, который вошел в клиническую практику.

[0006] Таким образом, после десятилетий непрерывных усилий люди постепенно углубили свое понимание Ras, однако до сих пор не было успешно разработано ни одного лекарственного соединения. Поиск соединений с лучшими ингибирующими эффектами в отношении Ras до сих пор остается проблемным местом исследования и трудностью в области разработки новых лекарственных средств.

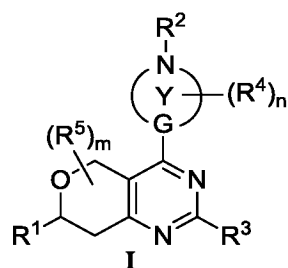
СОДЕРЖАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Техническая проблема, подлежащая решению в настоящем изобретении, заключается в том, что в предшествующем уровне техники не существует эффективного лекарственного средства в виде ингибитора Ras для клинического лечения, и,

следовательно, в настоящем изобретении представлено кислородосодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение, при этом ожидается, что кислородосодержащее гетероциклическое соединение будет лечить и/или предотвращать различные Ras-опосредованные заболевания.

[0008] В настоящем изобретении вышеуказанная техническая проблема решена посредством следующих технических решений.

[0009] В настоящем изобретении предусматривается кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение,



[0010] где R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶, или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁷;

[0011] R¹⁻⁶ и R¹⁻⁷ независимо представляют собой галоген, гидроксил, -C(=O)R⁶⁵, -NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)OR⁶⁶, -C(=O)NR⁶⁹R⁶¹⁰, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₁₀циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹, C₁₋₆алкокси, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻², C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻³, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁵, или “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁶;

[0012] R^{1-6-1} , R^{1-6-2} , R^{1-6-3} , R^{1-6-4} , R^{1-6-5} и R^{1-6-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{65-2}$, $-NR^{63-2}R^{64-2}$, $-C(=O)OR^{66-2}$ или $-C(=O)NR^{69-2}R^{610-2}$;

[0013] R^{65} , R^{65-2} , R^{63} , R^{63-2} , R^{64} , R^{64-2} , R^{66} , R^{66-2} , R^{69} , R^{69-2} , R^{610} и R^{610-2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0014] m равняется 0, 1 или 2;

[0015] R^5 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

[0016] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0017] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0018] R^{31-1} независимо представляет собой C_{3-10} циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16} , “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” замещенный одним или более R^{d15} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$;

[0019] R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0020] R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-2} ;

[0021] R^{1-8-1} и R^{1-8-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

[0022] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0023] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

[0024] G представляет собой N, C или CH;

[0025] n равняется 0, 1, 2 или 3;

[0026] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, оксо, -C(=O)OR^{4a} или -C(=O)NR^{4b}R^{4c};

[0027] R⁴⁻¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₁₋₆алкокси, -NR⁴ⁱR^{4j}, -C(=O)OR^{4d} или -C(=O)NR^{4e}R^{4f}; R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R⁴ⁱ и R^{4j} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0028] R^{4a}, R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0029] R² представляет собой CN, -C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f), -C(=O)-C≡CR^f, -S(=O)₂-C(R^a)=C(R^b)(R^f) или -S(=O)₂-C≡CR^f;

[0030] R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆алкил;

[0031] R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-C(=O)- или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R^{b-1};

[0032] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C₁₋₆алкокси или -NR^{10j}R^{10k};

[0033] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил или R^{10j} и R^{10k}, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0034] В определенном варианте осуществления в отношении кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или его изотопного соединения

некоторые группы являются такими, как определено ниже, а неуказанные определения групп являются такими, как описано в любом варианте осуществления настоящего изобретения (данное содержание далее в данном документе упоминается просто как “в определенном варианте осуществления”). В отношении кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I,

[0035] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0036] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-C(=O)R^{65}$, $-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)OR^{66}$, $-C(=O)NR^{69}R^{610}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C_{6-20} арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-6-3} , “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6-5} , или “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-6} ;

[0037] R^{1-6-1} , R^{1-6-2} , R^{1-6-3} , R^{1-6-4} , R^{1-6-5} и R^{1-6-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{65-2}$, $-NR^{63-2}R^{64-2}$, $-C(=O)OR^{66-2}$ или $-C(=O)NR^{69-2}R^{610-2}$;

[0038] R^{65} , R^{65-2} , R^{63} , R^{63-2} , R^{64} , R^{64-2} , R^{66} , R^{66-2} , R^{69} , R^{69-2} , R^{610} и R^{610-2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0039] m равняется 0, 1 или 2;

[0040] R^5 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

[0041] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0042] R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0043] R^{31-1} независимо представляет собой C_{3-10} циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16} , “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” замещенный одним или более R^{d15} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$;

[0044] R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0045] R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-2} ;

[0046] R^{1-8-1} и R^{1-8-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

[0047] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0048] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

[0049] G представляет собой N, C или CH;

[0050] n равняется 0, 1, 2 или 3;

[0051] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , оксо, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$;

[0052] R^{4i} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} -алкокси, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0053] R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0054] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv CR^f$, $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$ или $-S(=O)_2-C\equiv CR^f$;

[0055] R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} -алкил;

[0056] R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0057] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0058] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0059] В определенном варианте осуществления

[0060] R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0061] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} -алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген.

[0062] В определенном варианте осуществления

[0063] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; например, C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} .

[0064] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0065] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген.

[0066] В определенном варианте осуществления

[0067] R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

[0068] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0069] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген.

[0070] В определенном варианте осуществления

[0071] m представляет собой 0.

[0072] В определенном варианте осуществления

[0073] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0074] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0075] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

- [0076] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;
- [0077] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.
- [0078] В определенном варианте осуществления
- [0079] R^3 представляет собой $-SR^{32}$;
- [0080] R^{32} представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;
- [0081] R^{31-1} независимо представляет собой $-NR^{e1}R^{e2}$;
- [0082] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.
- [0083] В определенном варианте осуществления
- [0084] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;
- [0085] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;
- [0086] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;
- [0087] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;
- [0088] R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;
- [0089] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.
- [0090] В определенном варианте осуществления
- [0091] R^3 представляет собой $-NR^{33}R^{34}$;
- [0092] R^{34} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} -алкил;

[0093] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0094] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

[0095] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

[0096] В определенном варианте осуществления

[0097] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0098] R^{31} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} алкил;

[0099] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0100] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0101] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

[0102] В определенном варианте осуществления

[0103] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0104] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0105] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0106] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0107] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

[0108] В определенном варианте осуществления

[0109] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$,

[0110] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ,

[0111] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$,

[0112] R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0113] В определенном варианте осуществления

[0114] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо; например, моноциклическое кольцо;

[0115] G представляет собой N, C или CH.

[0116] В определенном варианте осуществления

[0117] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0118] G представляет собой N.

[0119] В определенном варианте осуществления

[0120] n равняется 0 или 1;

[0121] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ,

[0122] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил, циано или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил; например, водород.

[0123] В определенном варианте осуществления

[0124] n равняется 0 или 1;

[0125] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0126] R^{4-1} независимо представляет собой $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; например, водород.

[0127] В определенном варианте осуществления

[0128] n равняется 0 или 1;

[0129] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0130] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил или циано.

[0131] В определенном варианте осуществления

[0132] n равняется 0 или 1;

[0133] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0134] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил.

[0135] В определенном варианте осуществления

[0136] n равняется 0 или 1;

[0137] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0138] R^{4-1} независимо представляет собой циано.

[0139] В определенном варианте осуществления

[0140] R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0141] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0142] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $C(=O)$ - или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0143] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0144] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0145] В определенном варианте осуществления

[0146] R^2 представляет собой CN или $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0147] R^a независимо представляет собой водород;

[0148] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил- $C(=O)$ -.

[0149] В определенном варианте осуществления

[0150] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0151] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0152] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0153] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0154] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0155] В определенном варианте осуществления

[0156] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0157] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0158] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0159] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0160] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0161] В определенном варианте осуществления

[0162] R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0163] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ; R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0164] m равняется 0;

[0165] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0166] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} -алкил;

[0167] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0168] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

[0169] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0170] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0171] G представляет собой N, C или CH;

[0172] n равняется 0 или 1;

[0173] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0174] R^{4-1} независимо представляет собой циано, гидроксил или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0175] R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0176] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0177] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0178] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0179] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0180] В определенном варианте осуществления

[0181] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4

гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁷;

[0182] R¹⁻⁶ и R¹⁻⁷ независимо представляют собой галоген, гидроксил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹, или C₁₋₆-алкокси, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻²; R¹⁻⁶⁻¹ и R¹⁻⁶⁻² независимо представляют собой галоген;

[0183] m равняется 0;

[0184] R³ представляет собой -OR³¹ или -NR³³R³⁴;

[0185] R³¹, R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

[0186] R³¹⁻¹ независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или -NR^{e1}R^{e2};

[0187] R^{d15} независимо представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆-алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

[0188] R¹⁻⁸⁻¹ независимо представляет собой галоген; R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил;

[0189] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C₁₋₆-алкил;

[0190] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0191] G представляет собой N, C или CH;

[0192] n равняется 0 или 1;

[0193] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0194] R^{4-1} независимо представляет собой циано или гидроксил;

[0195] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0196] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0197] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0198] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0199] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0200] В определенном варианте осуществления

[0201] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.

[0202] В определенном варианте осуществления

[0203] R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0204] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} -алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

[0205] m равняется 0;

[0206] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0207] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0208] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0209] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0210] R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0211] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

[0212] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0213] G представляет собой N, C или CH;

[0214] n равняется 0 или 1;

[0215] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0216] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

[0217] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0218] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0219] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0220] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0221] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0222] В определенном варианте осуществления

[0223] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; например, C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} .

[0224] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0225] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0226] m равняется 0;

[0227] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0228] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} алкил;

[0229] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0230] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0231] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0232] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0233] G представляет собой N;

[0234] n равняется 0 или 1;

[0235] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0236] R⁴⁻¹ независимо представляет собой циано или -C(=O)NR^{4e}R^{4f}; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0237] R² представляет собой CN, -C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f);

[0238] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0239] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, или C₁₋₆алкил-C(=O)-.

[0240] В определенном варианте осуществления

[0241] R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил или C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶;

[0242] R¹⁻⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹;

[0243] R¹⁻⁶⁻¹ независимо представляет собой галоген;

[0244] m равняется 0;

[0245] R³ представляет собой -OR³¹ или -NR³³R³⁴;

[0246] R³¹, R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

[0247] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0248] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0249] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0250] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0251] G представляет собой N;

[0252] n равняется 0 или 1;

[0253] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0254] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

[0255] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0256] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0257] R^b и R^f независимо представляют собой водород, или C_{1-6} алкил, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0258] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0259] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0260] В определенном варианте осуществления

[0261] R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

[0262] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0263] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0264] m равняется 0;

[0265] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0266] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0267] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0268] R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

[0269] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0270] G представляет собой N;

[0271] n равняется 0 или 1;

[0272] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0273] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

[0274] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

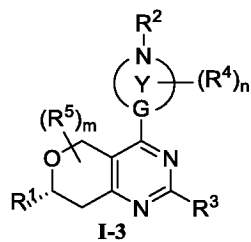
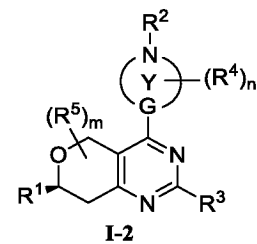
[0275] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0276] R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.

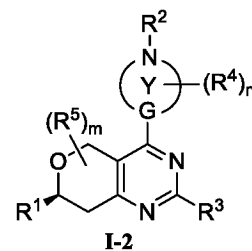
[0277] В определенном варианте осуществления

[0278] кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное

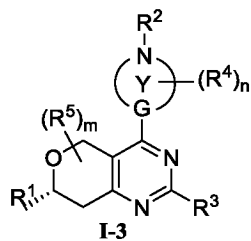
формулой I, характеризуется следующей структурой:



или представляет собой “смесь



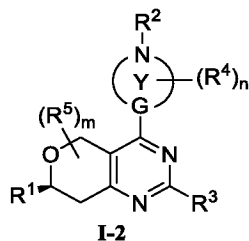
и



с молярным соотношением, например, 1:1”.

[0279] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется

следующей структурой:



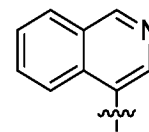
[0280] В определенном варианте осуществления

[0281] если R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, то C₆₋₂₀арил может представлять собой фенил или нафтил или может представлять собой фенил или 1-нафтил.

[0282] В определенном варианте осуществления

[0283] если R¹ представляет собой “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, то “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N” может представлять собой “9-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов,

выбранных из одного или более из O, S и N”, или может представлять собой “9-10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O, S и N”, или



может представлять собой изохинолил, или может представлять собой

[0284] В определенном варианте осуществления

[0285] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил может представлять собой фенил или нафтил или может представлять собой фенил или 1-нафтил.

[0286] В определенном варианте осуществления

[0287] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то “более R^{1-6} ” может представлять собой два или три R^{1-6} .

[0288] В определенном варианте осуществления

[0289] если R^{1-6} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор или хлор.

[0290] В определенном варианте осуществления

[0291] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0292] В определенном варианте осуществления

[0293] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0294] В определенном варианте осуществления

[0295] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то “более R^{1-6-1} ” может представлять собой два или три R^{1-6-1} .

[0296] В определенном варианте осуществления

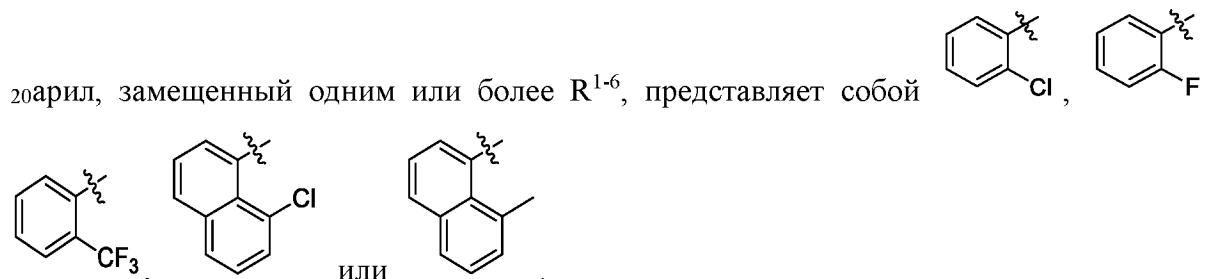
[0297] если R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0298] В определенном варианте осуществления

[0299] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , может представлять собой трифторметил.

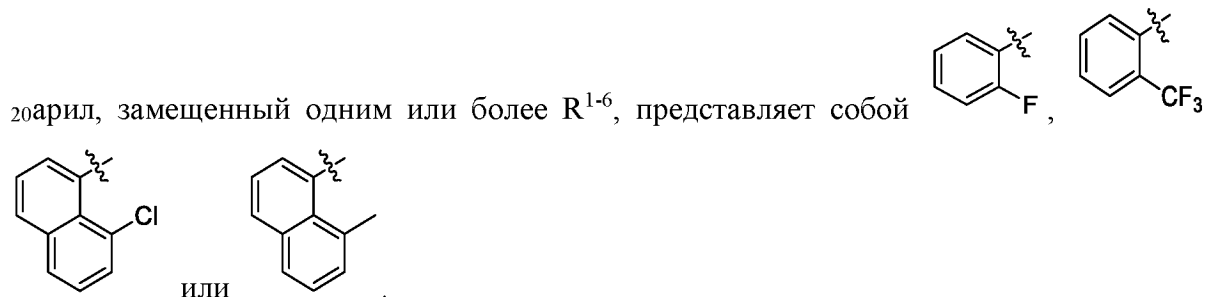
[0300] В определенном варианте осуществления

[0301] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , представляет собой



[0302] В определенном варианте осуществления

[0303] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , представляет собой



[0304] В определенном варианте осуществления

[0305] если R^{33} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

[0306] В определенном варианте осуществления

[0307] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

[0308] В определенном варианте осуществления

[0309] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то “более R^{31-1} ” может представлять собой два или три R^{31-1} .

[0310] В определенном варианте осуществления

[0311] если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” может представлять собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или может представлять собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из O и N”, или может представлять собой тетрагидропирролил или, более конкретно, тетрагидропиррол-2-ил.

[0312] В определенном варианте осуществления

[0313] если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “более R^{d15} ” может представлять собой два или три R^{d15} .

[0314] В определенном варианте осуществления

[0315] если R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0316] В определенном варианте осуществления

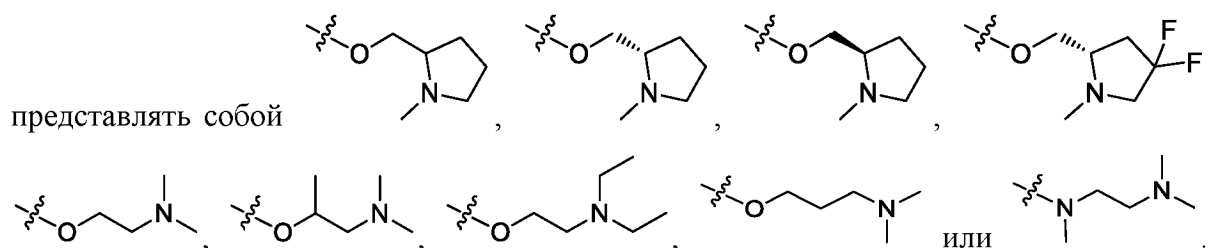
[0317] если R^{d15} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0318] В определенном варианте осуществления

[0319] если R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил или этил.

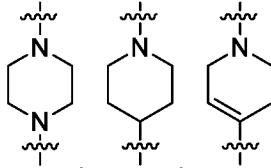
[0320] В определенном варианте осуществления

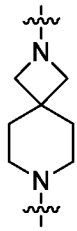
[0321] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , может



[0322] В определенном варианте осуществления

[0323] если кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, то 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, может представлять собой 6-9-членное гетероциклическое кольцо,

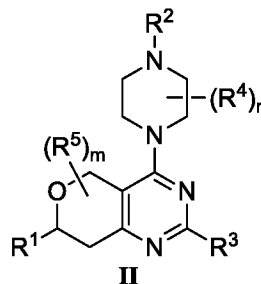
содержащее от 1 до 2 атомов N, или может представлять собой , или



, которое на своем верхнем конце присоединено к R^2 .

[0324] В определенном варианте осуществления

[0325] кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное



формулой I, характеризуется следующей структурой:

[0326] В определенном варианте осуществления

[0327] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то $1-6$ алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0328] В определенном варианте осуществления

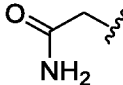
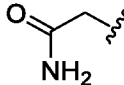
[0329] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0330] В определенном варианте осуществления

[0331] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то “более R^{4-1} ” может представлять собой два или три R^{4-1} .

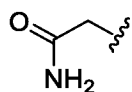
[0332] В определенном варианте осуществления

[0333] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой

гидроксиметил, цианометил или  ; например, цианометил или .

[0334] В определенном варианте осуществления

[0335] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой



[0336] В определенном варианте осуществления

[0337] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой гидроксиметил или цианометил.

[0338] В определенном варианте осуществления

[0339] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой гидроксиметил.

[0340] В определенном варианте осуществления

[0341] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой цианометил.

[0342] В определенном варианте осуществления

[0343] если R^a независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0344] В определенном варианте осуществления

[0345] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0346] В определенном варианте осуществления

[0347] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил- $C(=O)-$ может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0348] В определенном варианте осуществления

[0349] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0350] В определенном варианте осуществления

[0351] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то “более R^{b-1} ” может представлять собой два или три R^{b-1} .

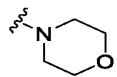
[0352] В определенном варианте осуществления

[0353] если R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0354] В определенном варианте осуществления

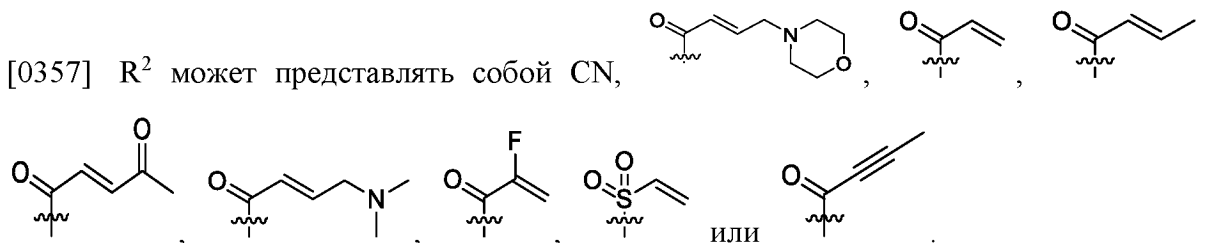
[0355] если R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” может

представлять собой “5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома, выбранных из O и N” или может представлять собой



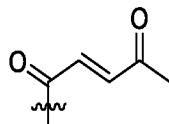
[0356] В определенном варианте осуществления

[0357] R² может представлять собой CN,



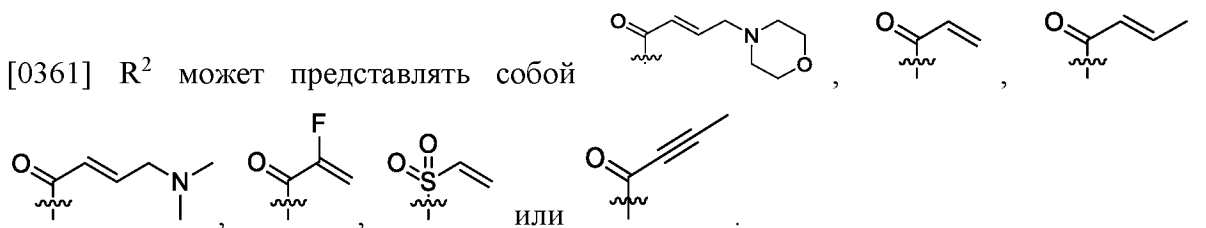
[0358] В определенном варианте осуществления

[0359] R² может представлять собой CN,



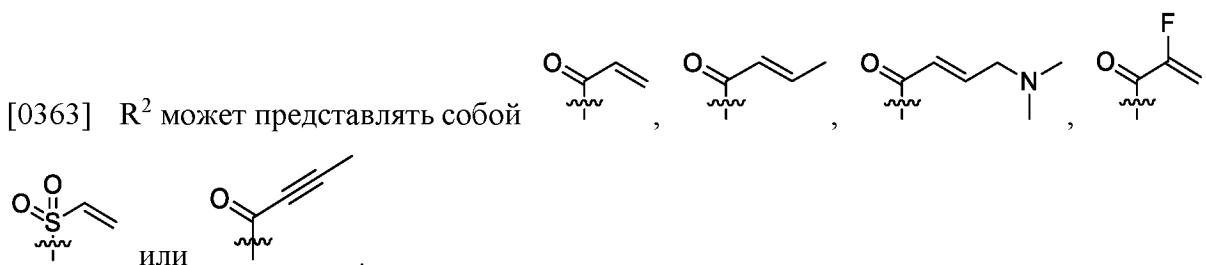
[0360] В определенном варианте осуществления

[0361] R² может представлять собой

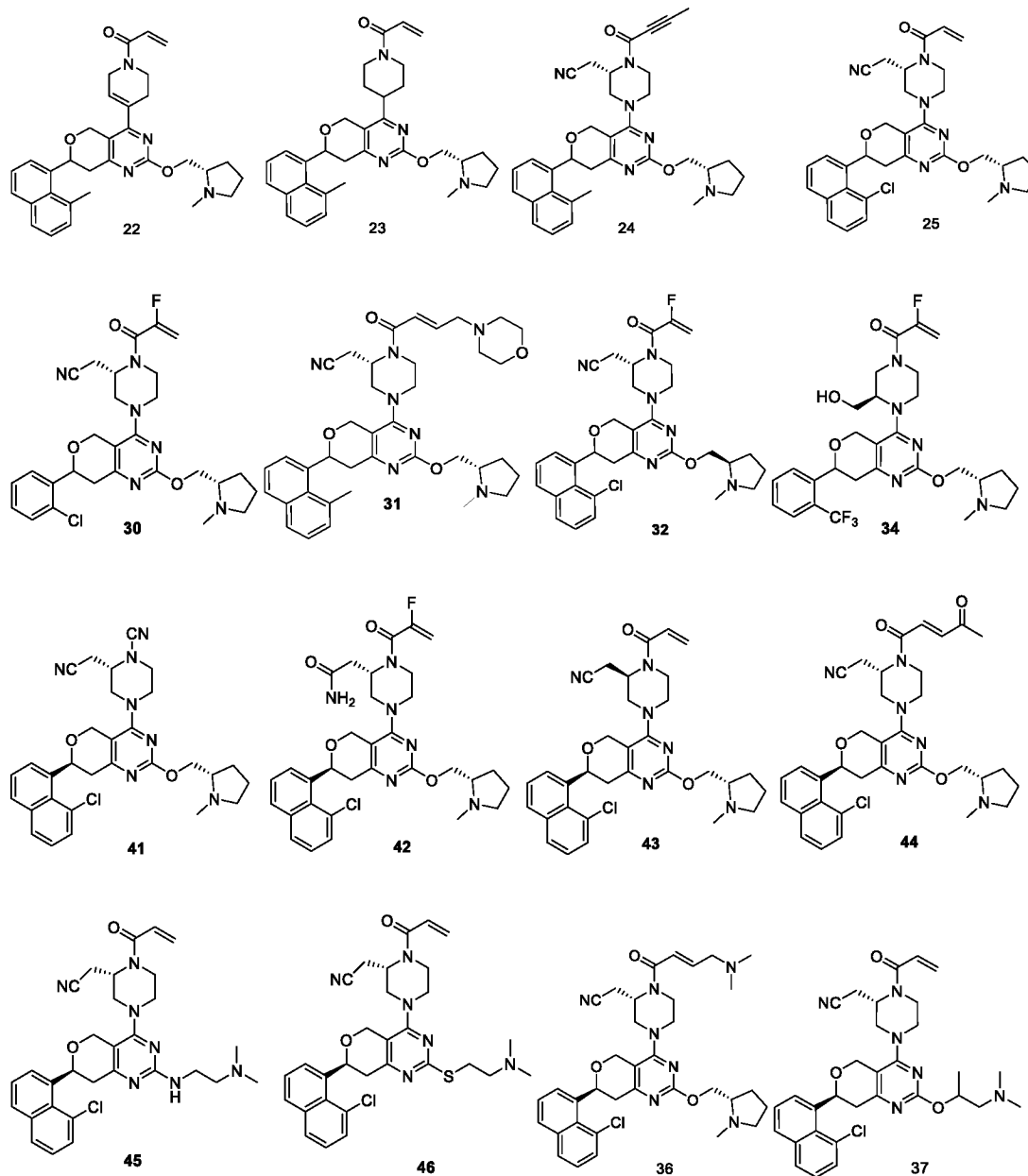


[0362] В определенном варианте осуществления

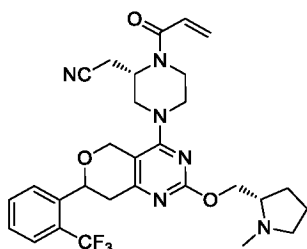
[0363] R² может представлять собой

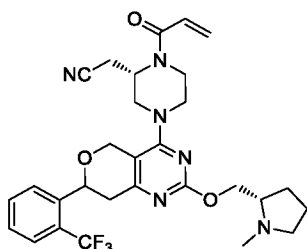


[0364] В определенном варианте осуществления кислородсодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется любой из следующих структур:

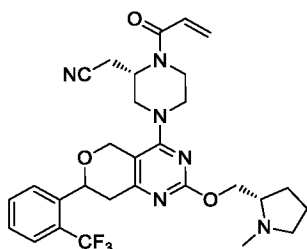


[0365] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:

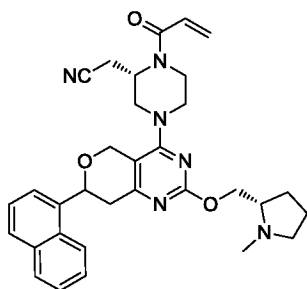


[0366] соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,92 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для

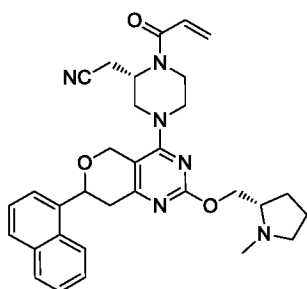
осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



[0367] соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,74 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

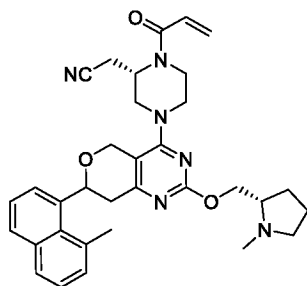


[0368] соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/EtOH (0,5% TEA) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

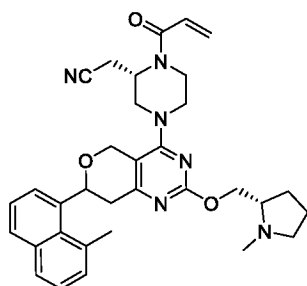


[0369] соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,40 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H

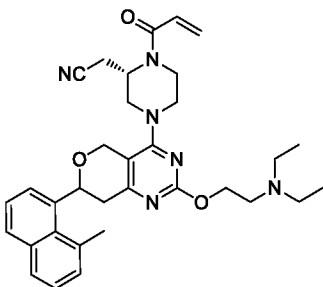
4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/ЭТОН (0,5% ТЕА) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



[0370] соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% ТЕА) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

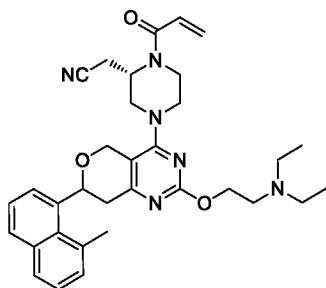


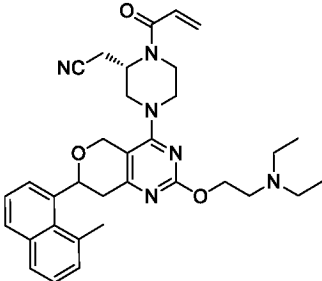
[0371] соединение , которое характеризуется временем удерживания 1,94 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% ТЕА) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

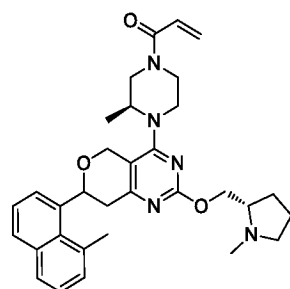


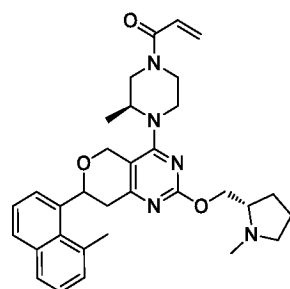
[0372] соединение , которое характеризуется временем удерживания 1,22 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL

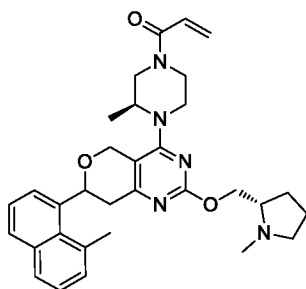
OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;

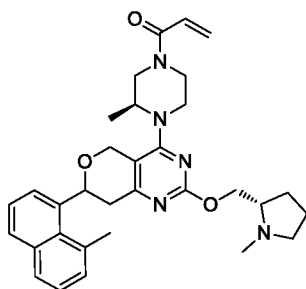


[0373] соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,67 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;

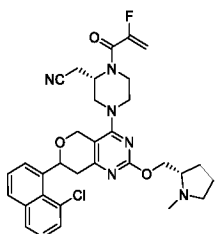


[0374] соединение , которое характеризуется временем удерживания 3,26 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

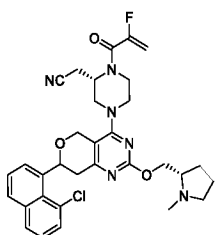


[0375] соединение , которое характеризуется временем удерживания 4,16 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-

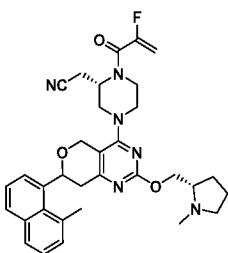
O1 4,6 × 100 мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



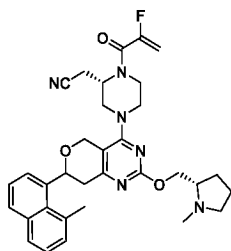
[0376] соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 1,36 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



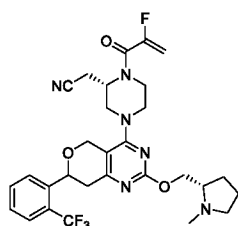
[0377] соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 2,77 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



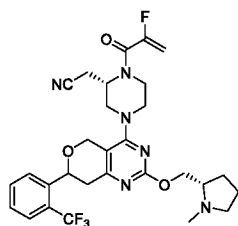
[0378] соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 1,17 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



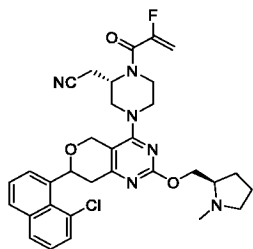
[0379] соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 2,76 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



[0380] соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 0,78 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;

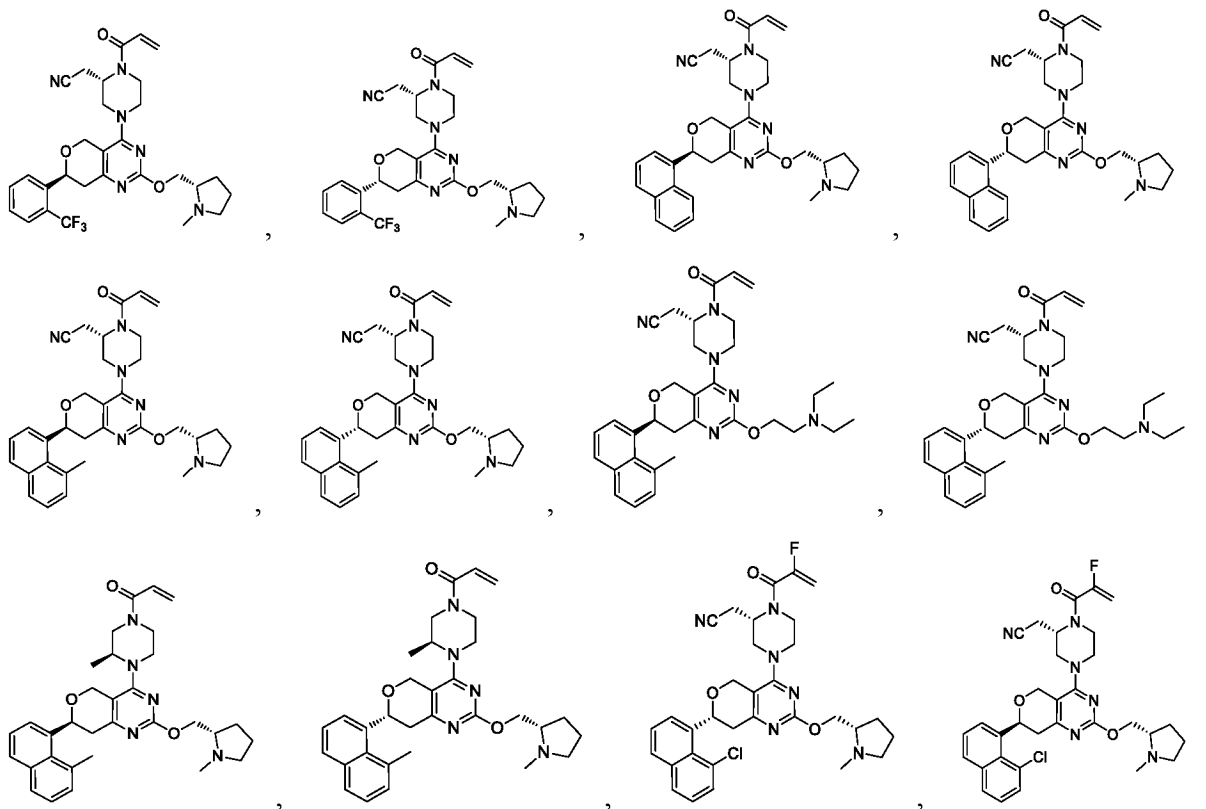


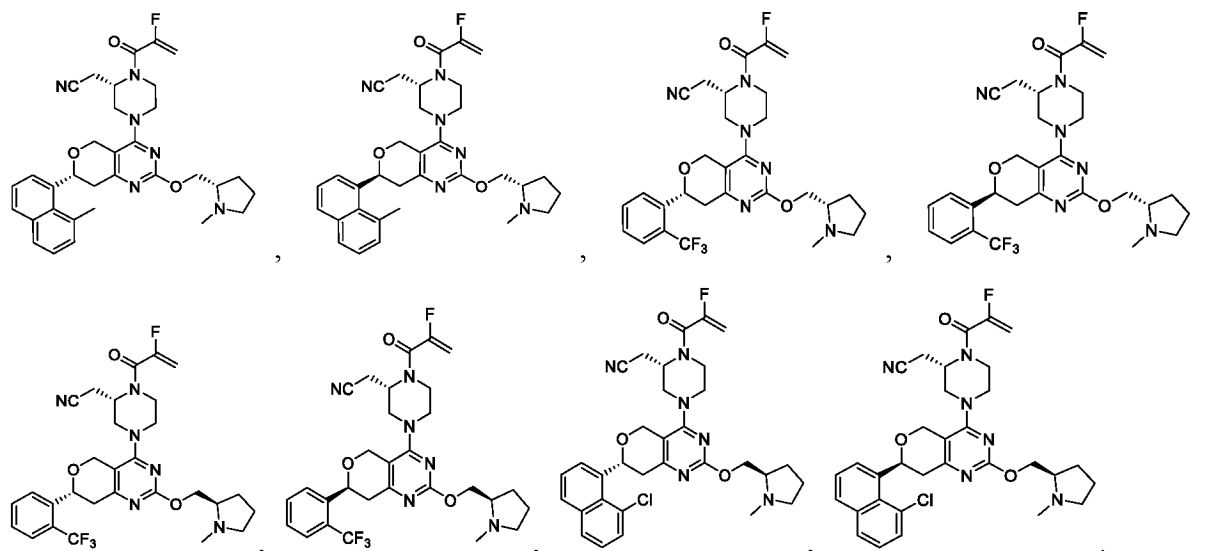
[0381] соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 2,42 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодействие: 120 бар;



[0385] соединение **32**, которое характеризуется временем удерживания 2,81 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар.

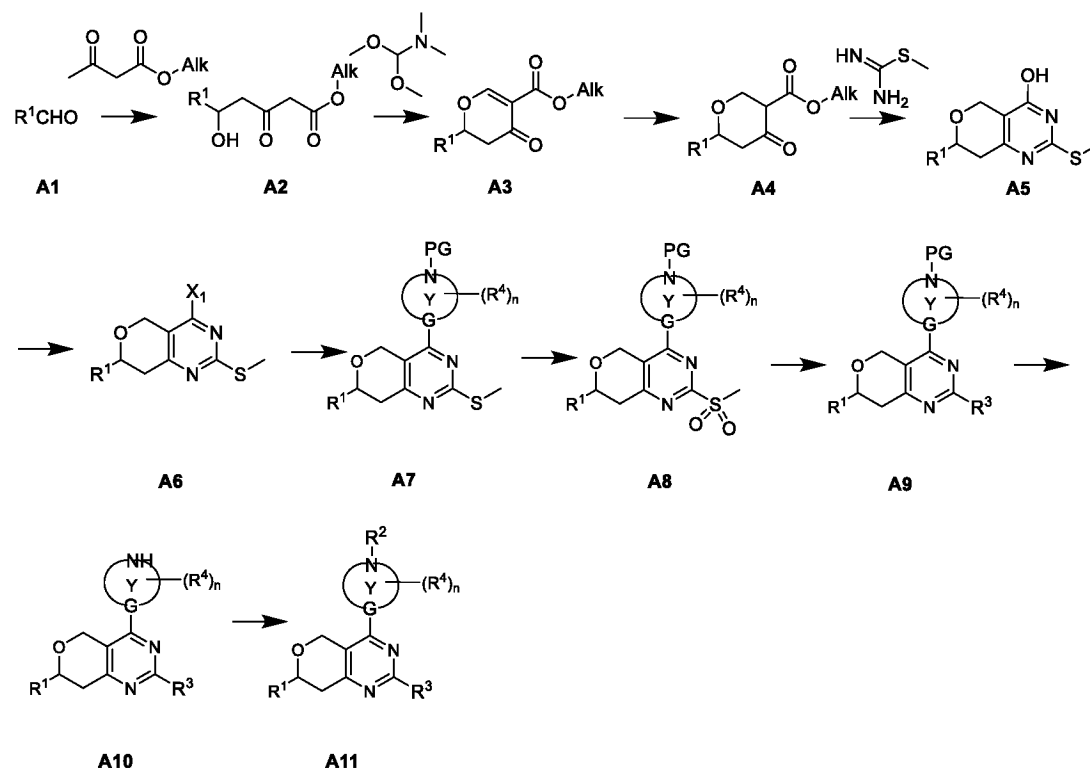
[0386] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, представляет собой любое из следующих соединений:





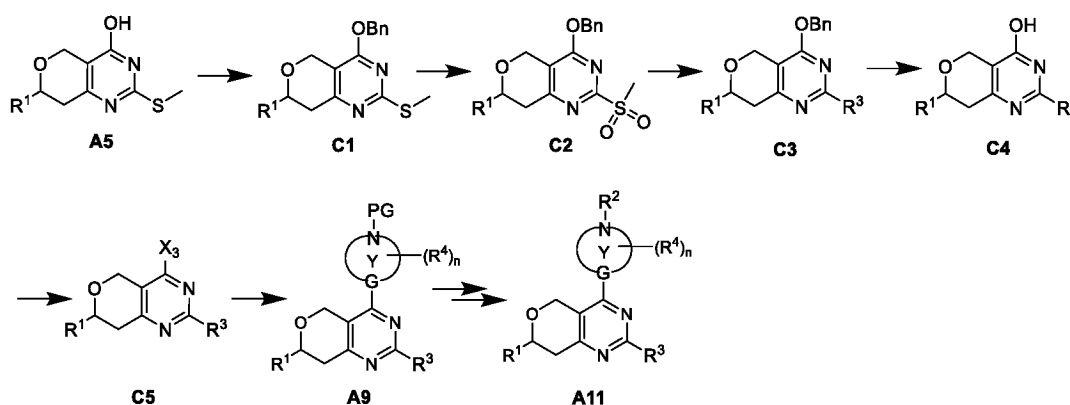
[0387] В настоящем изобретении также предусматривается способ получения вышеуказанного кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I, где способ предусматривает первый путь или второй путь:

[0388] первый путь:



[0389] все из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , G, n и Y определены выше; X_1 представляет собой уходящую группу (например, OTf или Cl); Alk представляет собой алкил (например, C_{1-6} алкил); PG представляет собой защитную группу для амина (например, Boc или Cbz);

[0390] второй путь:



[0391] все из R¹, R², R³, R⁴, G, n и Y определены выше; X₃ представляет собой уходящую группу (например, OTf или Cl); PG представляет собой защитную группу для amino (например, Boc или Cbz).

[0392] Первый способ подробно описан следующим образом: альдегидное соединение A1 конденсируют с ацетилацетатом с получением соединения A2; A2 конденсируют с DMF-DMA с получением соединения A3; A3 восстанавливают до A4; A5 получают из A4 после образования кольца; гидроксильную группу в A5 превращают в уходящую группу и получают A6; A6 превращают в A7 посредством нуклеофильного замещения, связывания и т. д.; A7 окисляют с получением A8; A8 дополнительно превращают в A9; и с A9 удаляют защитную группу и дополнительно превращают в A11.

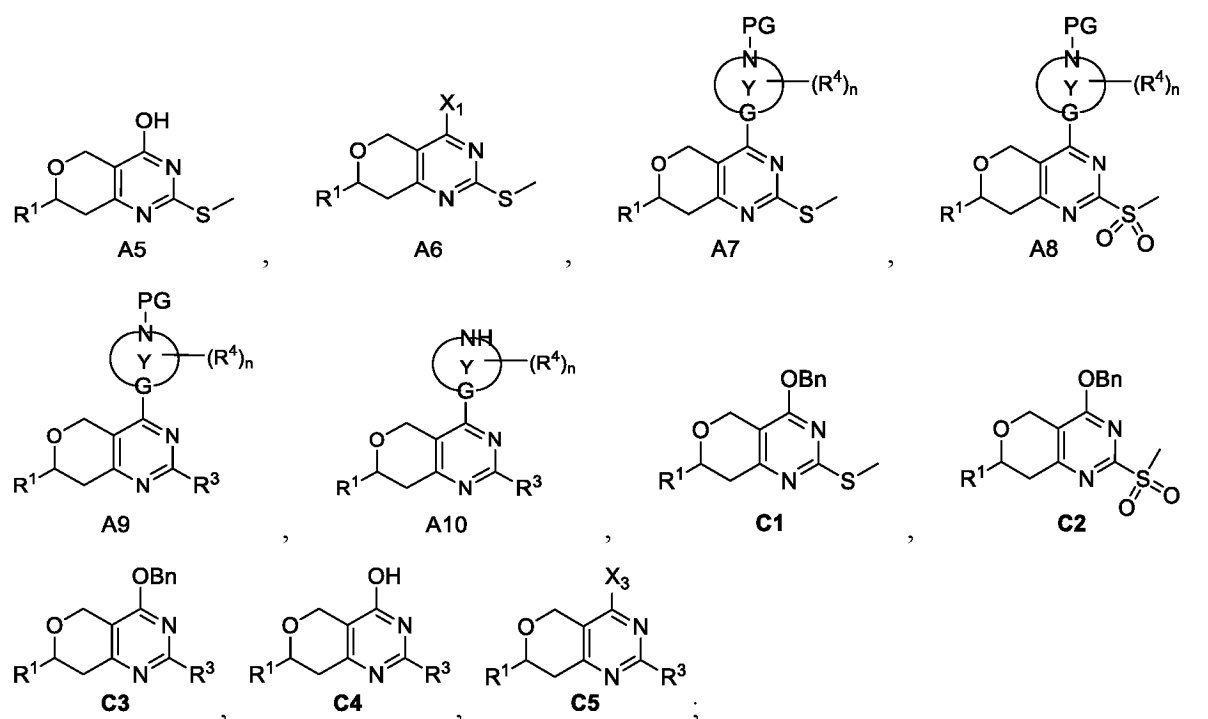
[0393] Второй способ подробно описан следующим образом: на соединение A5 вводят защитную группу Bn; C1 окисляют с получением C2; C2 превращают в C3 посредством нуклеофильного замещения; C3 подвергают снятию защитной группы Bn и превращают в C4; гидроксильную группу в C4 превращают в уходящую группу и получают C5; C5 превращают в A9 посредством нуклеофильного замещения, связывания и т. д.; с A9 удаляют защитную группу и дополнительно превращают в A11.

[0394] Все условия и стадии, принятые для химических реакций, участвующих в различных реакционных путях, описанных в настоящем изобретении, могут проводиться со ссылкой на стандартные условия и стадии для таких реакций в уровне техники, и могут быть сделаны конкретные ссылки на литературу: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and*

Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), последующие версии.

[0395] В данной заявке цитируется все содержание вышеуказанной литературы. Кроме того, также могут быть получены другие целевые соединения по настоящему изобретению из соединений, полученных вышеуказанным способом, посредством модификации периферических положений со ссылкой на соответствующие способы вышеуказанной литературы.

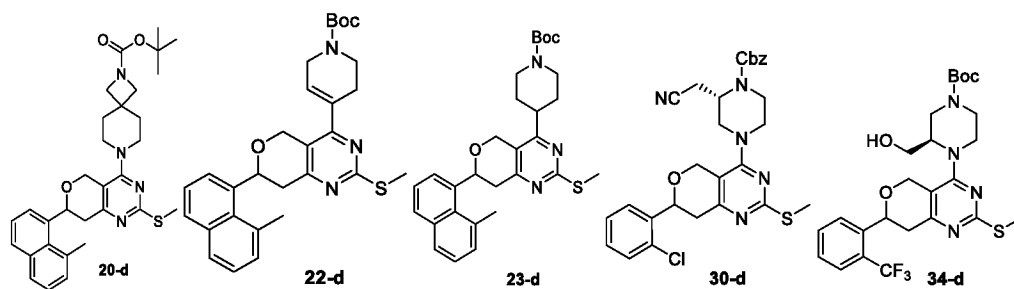
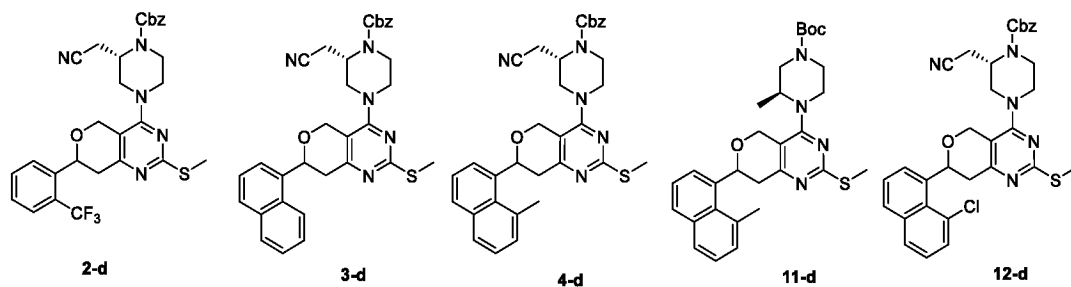
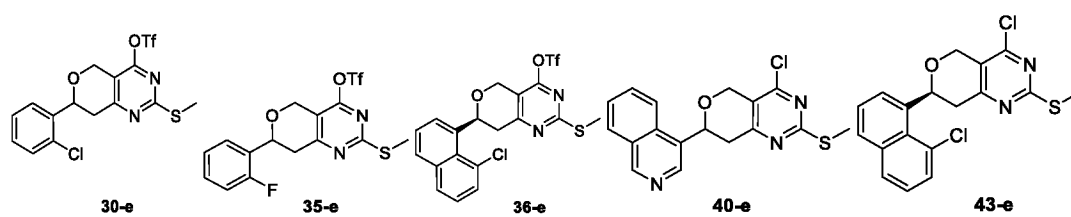
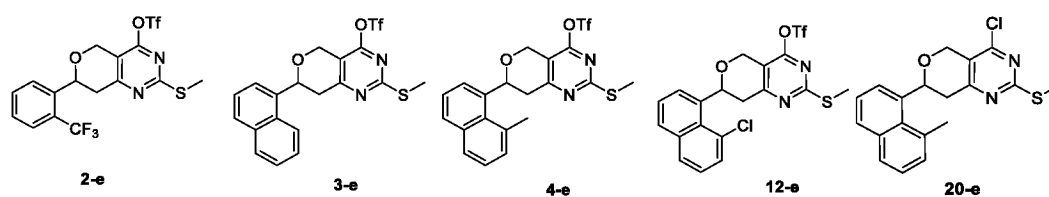
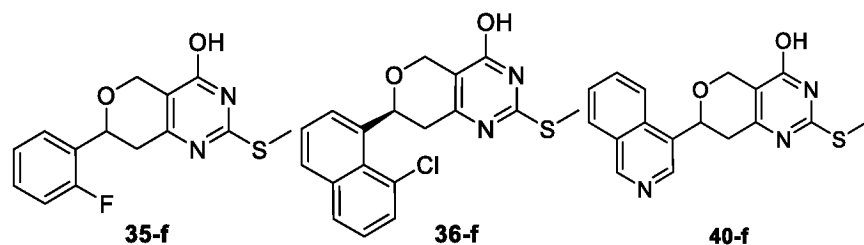
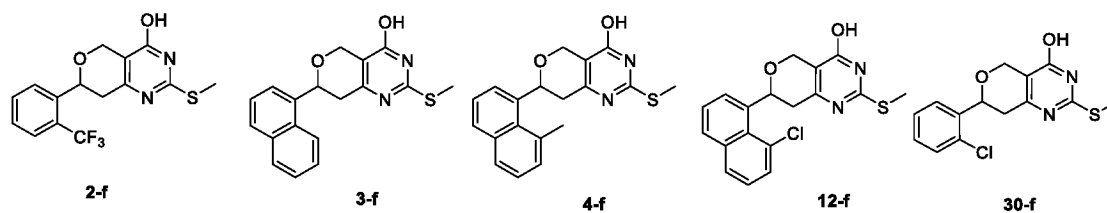
[0396] В настоящем изобретении также представлено соединение, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5:

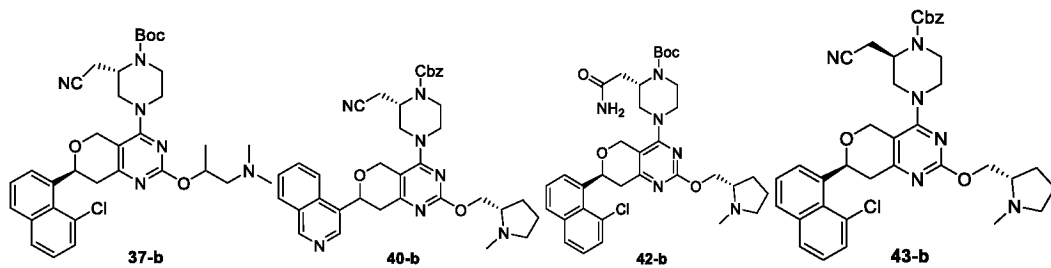
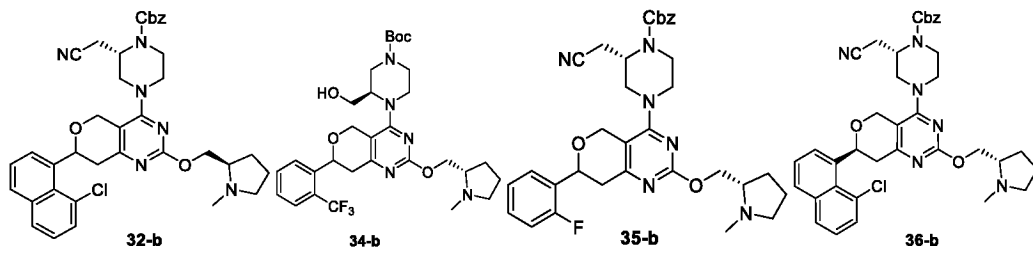
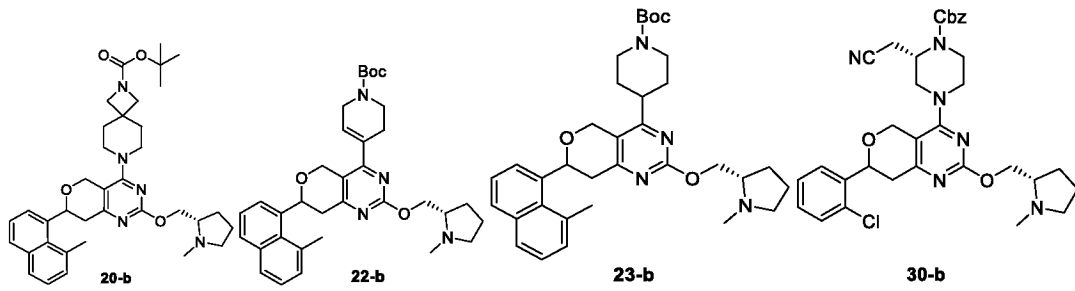
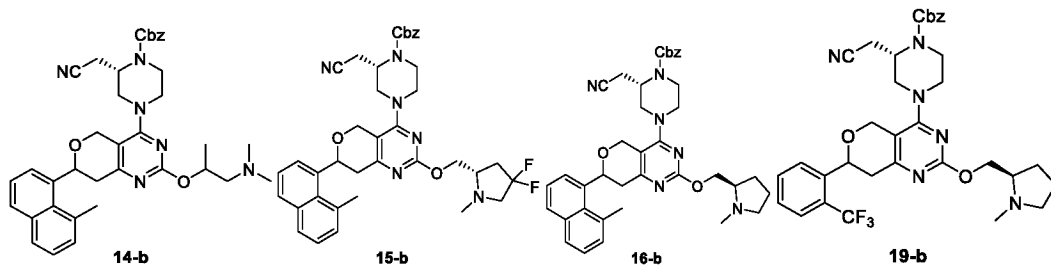
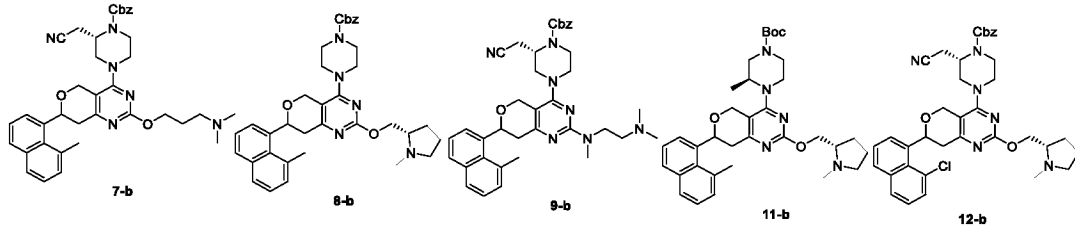
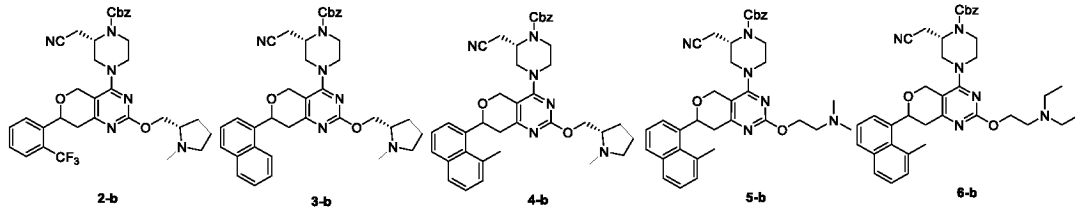


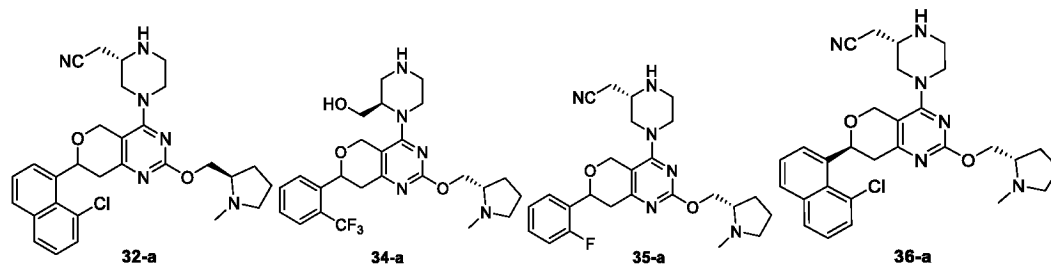
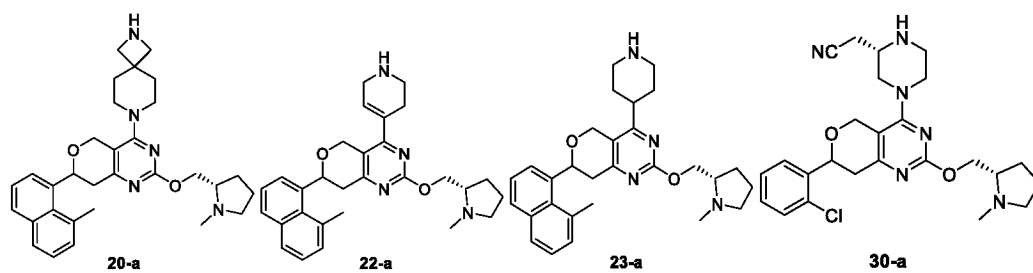
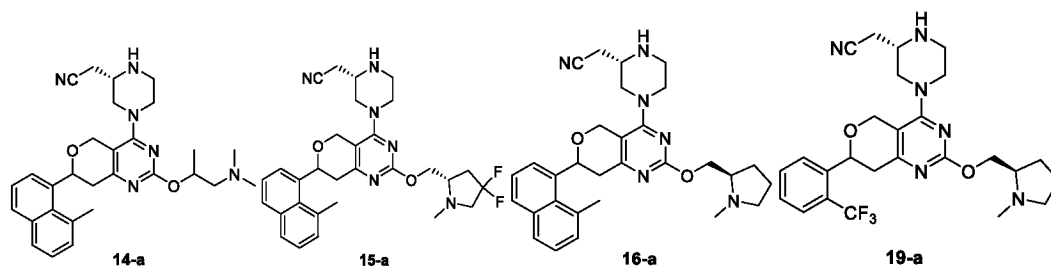
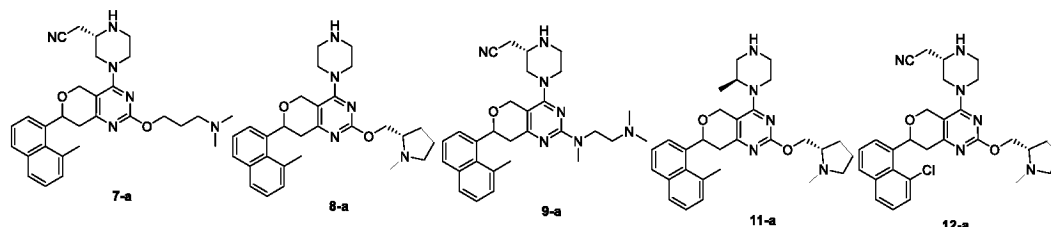
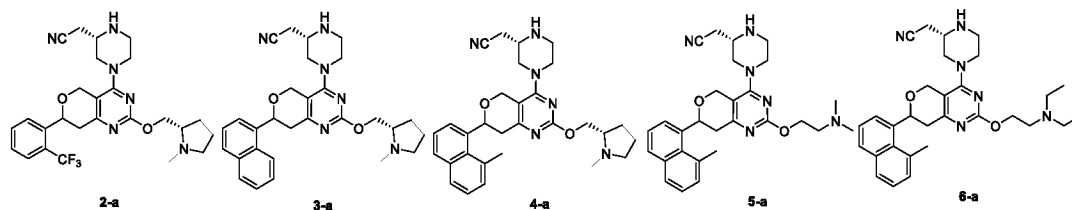
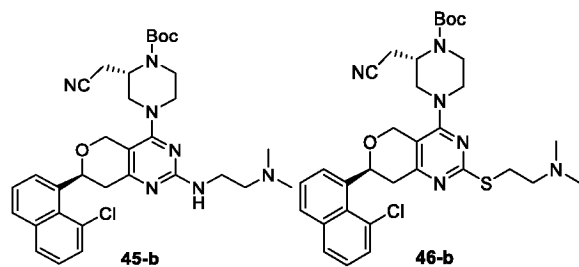
[0397] где R^1 , R^3 , R^4 , G, Y и n определены выше;

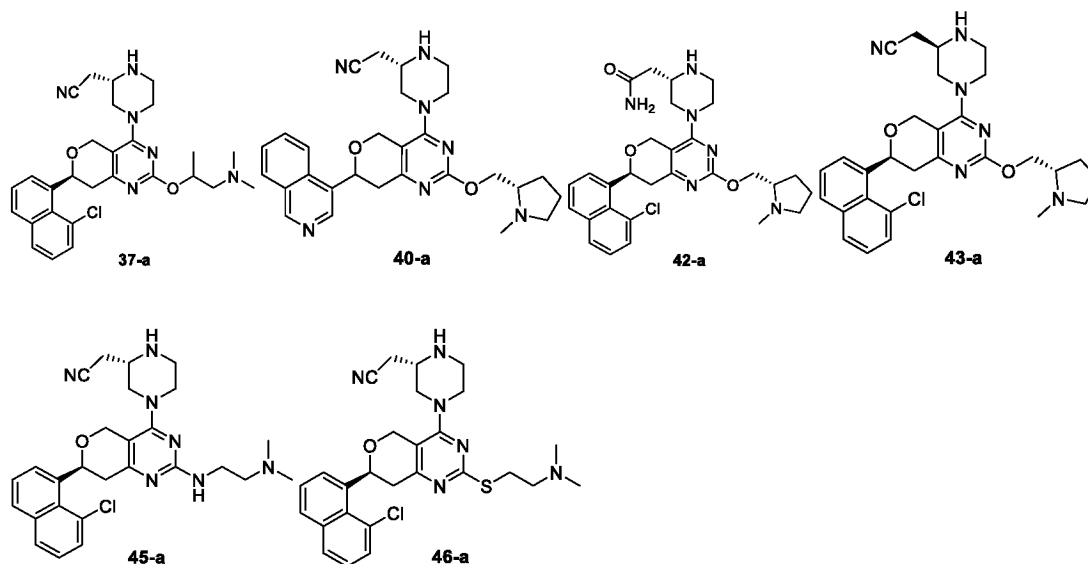
[0398] X^1 и X^3 независимо представляют собой уходящие группы (например, OTf или Cl); PG представляет собой защитную группу для амина (например, Boc или Cbz).

[0399] В определенном варианте осуществления соединение, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5, может представлять собой любое из следующих соединений:









[0400] В настоящем изобретении также предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая вещество **A** и фармацевтическое вспомогательное средство; вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

[0401] В настоящем изобретении также предусматривается применение вещества **A** в получении ингибитора RAS, где вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

[0402] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

[0403] В настоящем изобретении также предусматривается применение вещества **A** в получении лекарственного препарата, где лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения RAS-опосредованного заболевания;

[0404] вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

[0405] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

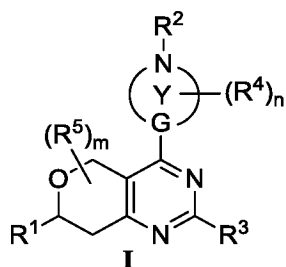
[0406] RAS-опосредованное заболевание представляет собой, например, рак; рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0407] В настоящем изобретении также предусматривается применение вещества А в изготовлении лекарственного средства, где лекарственное средство применяется для лечения или предупреждения рака;

[0408] вещество А представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

[0409] рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0410] В настоящем изобретении также представлено кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение:



[0411] где R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0412] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-C(=O)R^{65}$, $-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)OR^{66}$, $-C(=O)NR^{69}R^{610}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C_{6-20} арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-6-3} , “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6-5} , или “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-6} ;

[0413] R^{1-6-1} , R^{1-6-2} , R^{1-6-3} , R^{1-6-4} , R^{1-6-5} и R^{1-6-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{65-2}$, $-NR^{63-2}R^{64-2}$, $-C(=O)OR^{66-2}$ или $-C(=O)NR^{69-2}R^{610-2}$;

[0414] R^{65} , R^{65-2} , R^{63} , R^{63-2} , R^{64} , R^{64-2} , R^{66} , R^{66-2} , R^{69} , R^{69-2} , R^{610} и R^{610-2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0415] m равняется 0, 1 или 2;

[0416] R^5 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

[0417] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0418] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0419] R^{31-1} независимо представляет собой C_{3-10} циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более

из O и N", C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16}, "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N" замещенный одним или более R^{d15}, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4};

[0420] R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

[0421] R^d, R^{d1}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N", или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻²;

[0422] R¹⁻⁸⁻¹ и R¹⁻⁸⁻² независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкокси, -C(=O)R^{e9}, -NR^{e10}R^{e11}, -C(=O)OR^{e12} или -C(=O)NR^{e13}R^{e14};

[0423] R^{e5}, R^{e6}, R^{e7}, R^{e8}, R^{e9}, R^{e10}, R^{e11}, R^{e12}, R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0424] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

[0425] G представляет собой N, C или CH;

[0426] n равняется 0, 1, 2 или 3;

[0427] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, оксо, -C(=O)OR^{4a} или -C(=O)NR^{4b}R^{4c};

[0428] R⁴⁻¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₁₋₆алкокси, -NR⁴ⁱR^{4j}, -C(=O)OR^{4d} или -C(=O)NR^{4e}R^{4f}; R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R⁴ⁱ и R^{4j} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0429] R^{4a}, R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0430] R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv CR^f$, $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$ или $-S(=O)_2-C\equiv CR^f$;

[0431] R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

[0432] R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0433] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0434] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0435] В определенном варианте осуществления в отношении кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата, сольвата его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллической формы, его стереоизомера, его таутомера или его изотопного соединения некоторые группы являются такими, как определено ниже, а неуказанные определения групп являются такими, как описано в любом варианте осуществления настоящего изобретения (данное содержание далее в данном документе упоминается просто как “в определенном варианте осуществления”). В отношении кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I,

[0436] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0437] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-C(=O)R^{65}$, $-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)OR^{66}$, $-C(=O)NR^{69}R^{610}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из одного или более из O и N”, C_{6-20} арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома,

выбранные из одного или более из O и N", C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹, C₁₋₆алкокси, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻², C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻³, "5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома. выбранные из одного или более из O и N", замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁵, или "5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома. выбранные из одного или более из O и N", замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁶.

[0438] R¹⁻⁶⁻¹, R¹⁻⁶⁻², R¹⁻⁶⁻³, R¹⁻⁶⁻⁴, R¹⁻⁶⁻⁵ и R¹⁻⁶⁻⁶ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, -C(=O)R⁶⁵⁻², -NR⁶³⁻²R⁶⁴⁻², -C(=O)OR⁶⁶⁻² или -C(=O)NR⁶⁹⁻²R⁶¹⁰⁻².

[0439] R⁶⁵, R⁶⁵⁻², R⁶³, R⁶³⁻², R⁶⁴, R⁶⁴⁻², R⁶⁶, R⁶⁶⁻², R⁶⁹, R⁶⁹⁻², R⁶¹⁰ и R⁶¹⁰⁻² независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0440] m равняется 0, 1 или 2;

[0441] R⁵ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

[0442] R³ представляет собой -OR³¹, -SR³² или -NR³³R³⁴;

[0443] R³¹, R³², R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

[0444] R³¹⁻¹ независимо представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N", C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16}, "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N" замещенный одним или более R^{d15}, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4};

[0445] R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

[0446] R^d, R^{d1}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N", или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻²;

[0447] R^{1-8-1} и R^{1-8-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

[0448] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0449] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

[0450] G представляет собой N, C или CH;

[0451] n равняется 0, 1, 2 или 3;

[0452] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , оксо, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$;

[0453] R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0454] R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0455] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv CR^f$, $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$ или $-S(=O)_2-C\equiv CR^f$;

[0456] R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

[0457] R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0458] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0459] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный

гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0460] В определенном варианте осуществления

[0461] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0462] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген.

[0463] В определенном варианте осуществления

[0464] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; например, C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

[0465] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0466] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген.

[0467] В определенном варианте осуществления

[0468] R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

[0469] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0470] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген.

[0471] В определенном варианте осуществления

[0472] m представляет собой 0.

[0473] В определенном варианте осуществления

[0474] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$.

[0475] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0476] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0477] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0478] R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0479] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0480] В определенном варианте осуществления

[0481] R^3 представляет собой $-SR^{32}$;

[0482] R^{32} представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0483] R^{31-1} независимо представляет собой $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0484] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0485] В определенном варианте осуществления

[0486] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0487] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0488] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0489] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0490] R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0491] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0492] В определенном варианте осуществления

[0493] R^3 представляет собой $-NR^{33}R^{34}$;

[0494] R^{34} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} -алкил;

[0495] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0496] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил;

[0497] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0498] В определенном варианте осуществления

[0499] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0500] R^{31} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} -алкил;

[0501] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0502] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

[0503] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0504] В определенном варианте осуществления

[0505] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0506] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0507] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0508] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

[0509] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0510] В определенном варианте осуществления

[0511] R^3 представляет собой $-NR^{33}R^{34}$;

[0512] R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0513] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} ;

[0514] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил.

[0515] В определенном варианте осуществления

[0516] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0517] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0518] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0519] R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил.

[0520] В определенном варианте осуществления

[0521] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо; например, моноциклическое кольцо;

[0522] G представляет собой N, C или CH.

[0523] В определенном варианте осуществления

[0524] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0525] G представляет собой N.

[0526] В определенном варианте осуществления

[0527] n равняется 0 или 1;

[0528] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0529] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил, циано или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил; например, водород.

[0530] В определенном варианте осуществления

[0531] n равняется 0 или 1;

[0532] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0533] R^{4-1} независимо представляет собой $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил; например, водород.

[0534] В определенном варианте осуществления

[0535] n равняется 0 или 1;

[0536] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0537] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил или циано.

[0538] В определенном варианте осуществления

[0539] n равняется 0 или 1;

[0540] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0541] R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил.

[0542] В определенном варианте осуществления

[0543] n равняется 0 или 1;

[0544] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0545] R^{4-1} независимо представляет собой циано.

[0546] В определенном варианте осуществления

[0547] R^2 представляет собой CN , $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0548] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0549] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0550] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0551] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0552] В определенном варианте осуществления

[0553] R^2 представляет собой CN или $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0554] R^a независимо представляет собой водород;

[0555] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$.

[0556] В определенном варианте осуществления

[0557] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0558] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0559] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0560] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0561] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0562] В определенном варианте осуществления

[0563] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0564] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0565] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0566] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0567] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0568] В определенном варианте осуществления

[0569] R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0570] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ; R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0571] m равняется 0;

[0572] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0573] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} -алкил;

[0574] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0575] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

[0576] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

[0577] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0578] G представляет собой N, C или CH;

[0579] n равняется 0 или 1;

[0580] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0581] R⁴⁻¹ независимо представляет собой циано, гидроксил или -C(=O)NR^{4e}R^{4f}; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил;

[0582] R² представляет собой CN, -C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f), -C(=O)-C≡C-Me или -S(=O)₂-C(R^a)=C(R^b)(R^f);

[0583] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0584] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил-C(=O)- или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R^{b-1};

[0585] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C₁₋₆-алкокси или -NR^{10j}R^{10k};

[0586] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил или R^{10j} и R^{10k}, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0587] В определенном варианте осуществления

[0588] R¹ представляет собой C₆₋₂₀-арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C₆₋₂₀-арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶, или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4

гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁷;

[0589] R¹⁻⁶ и R¹⁻⁷ независимо представляют собой галоген, гидроксил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹, или C₁₋₆-алкокси, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻²; R¹⁻⁶⁻¹ и R¹⁻⁶⁻² независимо представляют собой галоген;

[0590] m равняется 0;

[0591] R³ представляет собой -OR³¹ или -NR³³R³⁴;

[0592] R³¹, R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

[0593] R³¹⁻¹ независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или -NR^{e1}R^{e2};

[0594] R^{d15} независимо представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆-алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

[0595] R¹⁻⁸⁻¹ независимо представляет собой галоген; R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил;

[0596] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C₁₋₆-алкил;

[0597] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0598] G представляет собой N, C или CH;

[0599] n равняется 0 или 1;

[0600] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0601] R^{4-1} независимо представляет собой циано или гидроксил;

[0602] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0603] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0604] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0605] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0606] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0607] В определенном варианте осуществления

[0608] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.

[0609] В определенном варианте осуществления

[0610] R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

[0611] R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} -алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

[0612] m равняется 0;

[0613] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0614] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0615] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0616] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0617] R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0618] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

[0619] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

[0620] G представляет собой N, C или CH;

[0621] n равняется 0 или 1;

[0622] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0623] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

[0624] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0625] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0626] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0627] R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0628] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0629] В определенном варианте осуществления

[0630] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; например, C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} .

[0631] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0632] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0633] m равняется 0;

[0634] R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0635] R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; например, H или C_{1-6} алкил;

[0636] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0637] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0638] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0639] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0640] G представляет собой N;

[0641] n равняется 0 или 1;

[0642] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0643] R⁴⁻¹ независимо представляет собой циано или -C(=O)NR^{4e}R^{4f}; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0644] R² представляет собой CN, -C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f);

[0645] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0646] R^b и R^f независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, или C₁₋₆алкил-C(=O)-.

[0647] В определенном варианте осуществления

[0648] R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил или C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶;

[0649] R¹⁻⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹;

[0650] R¹⁻⁶⁻¹ независимо представляет собой галоген;

[0651] m равняется 0;

[0652] R³ представляет собой -OR³¹ или -NR³³R³⁴;

[0653] R³¹, R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

[0654] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0655] R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

[0656] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0657] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0658] G представляет собой N;

[0659] n равняется 0 или 1;

[0660] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0661] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

[0662] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0663] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

[0664] R^b и R^f независимо представляют собой водород, или C_{1-6} алкил, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

[0665] R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$;

[0666] R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

[0667] В определенном варианте осуществления

[0668] R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

[0669] R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

[0670] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

[0671] m равняется 0;

[0672] R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

[0673] R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

[0674] R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

[0675] R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

[0676] кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

[0677] G представляет собой N;

[0678] n равняется 0 или 1;

[0679] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

[0680] R^{4-1} независимо представляет собой циано;

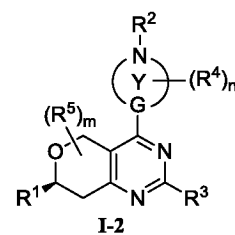
[0681] R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

[0682] R^a независимо представляет собой водород или галоген;

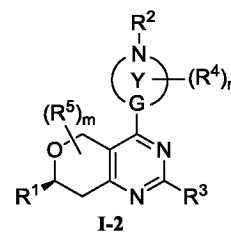
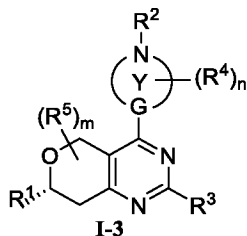
[0683] R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.

[0684] В определенном варианте осуществления

[0685] кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное

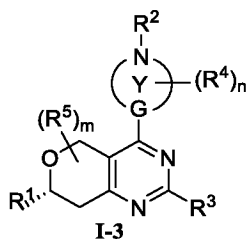


формулой I, характеризуется следующей структурой:



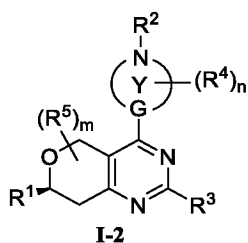
или представляет собой “смесь

и



с молярным соотношением, например, 1:1”.

[0686] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется



следующей структурой:

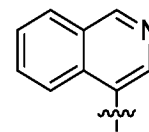
[0687] В определенном варианте осуществления

[0688] если R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, то C₆₋₂₀арил может представлять собой фенил или нафтил или может представлять собой фенил или 1-нафтил.

[0689] В определенном варианте осуществления

[0690] если R¹ представляет собой “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, то “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N” может представлять собой “9-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов,

выбранных из одного или более из O, S и N”, или может представлять собой “9-10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O, S и N”, или



может представлять собой изохинолил, или может представлять собой

[0691] В определенном варианте осуществления

[0692] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил может представлять собой фенил или нафтил или может представлять собой фенил или 1-нафтил.

[0693] В определенном варианте осуществления

[0694] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то “более R^{1-6} ” может представлять собой два или три R^{1-6} .

[0695] В определенном варианте осуществления

[0696] если R^{1-6} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор или хлор.

[0697] В определенном варианте осуществления

[0698] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0699] В определенном варианте осуществления

[0700] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0701] В определенном варианте осуществления

[0702] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то “более R^{1-6-1} ” может представлять собой два или три R^{1-6-1} .

[0703] В определенном варианте осуществления

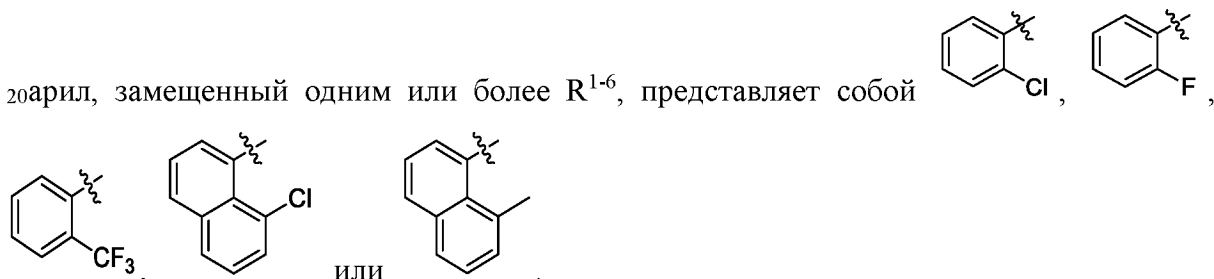
[0704] если R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0705] В определенном варианте осуществления

[0706] если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , может представлять собой трифторметил.

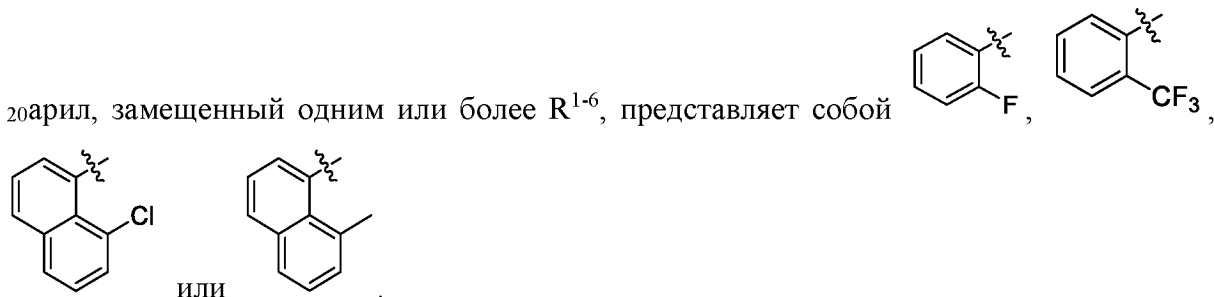
[0707] В определенном варианте осуществления

[0708] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , представляет собой



[0709] В определенном варианте осуществления

[0710] если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , представляет собой



[0711] В определенном варианте осуществления

[0712] если R^{33} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

[0713] В определенном варианте осуществления

[0714] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

[0715] В определенном варианте осуществления

[0716] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то “более R^{31-1} ” может представлять собой два или три R^{31-1} .

[0717] В определенном варианте осуществления

[0718] если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” может представлять собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или может представлять собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из O и N”, или может представлять собой тетрагидропирролил или, более конкретно, тетрагидропиррол-2-ил.

[0719] В определенном варианте осуществления

[0720] если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “более R^{d15} ” может представлять собой два или три R^{d15} .

[0721] В определенном варианте осуществления

[0722] если R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил,

изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0723] В определенном варианте осуществления

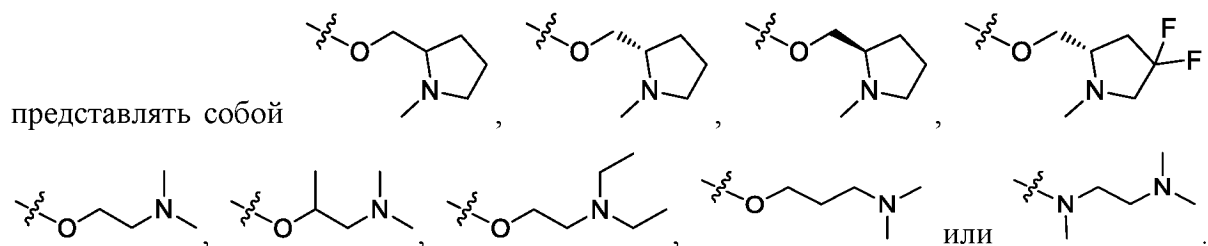
[0724] если R^{d15} независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0725] В определенном варианте осуществления

[0726] если R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил или этил.

[0727] В определенном варианте осуществления

[0728] если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , может



[0729] В определенном варианте осуществления

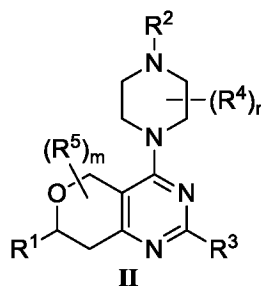
[0730] если кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, то 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, может представлять собой 6-9-членное гетероциклическое кольцо,

содержащее от 1 до 2 атомов N, или может представлять собой  или



[0731] В определенном варианте осуществления

[0732] кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное



формулой I, характеризуется следующей структурой:

[0733] В определенном варианте осуществления

[0734] если R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, то 1-6алкил может представлять собой C₁₋₄алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0735] В определенном варианте осуществления

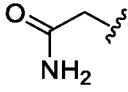
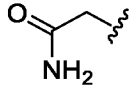
[0736] если R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, то C₁₋₆алкил может представлять собой C₁₋₄алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0737] В определенном варианте осуществления

[0738] если R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, то “более R⁴⁻¹” может представлять собой два или три R⁴⁻¹.

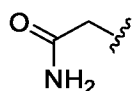
[0739] В определенном варианте осуществления

[0740] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой

гидроксиметил, цианометил или  ; например, цианометил или .

[0741] В определенном варианте осуществления

[0742] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой



[0743] В определенном варианте осуществления

[0744] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой гидроксиметил или цианометил.

[0745] В определенном варианте осуществления

[0746] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой гидроксиметил.

[0747] В определенном варианте осуществления

[0748] если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , может представлять собой цианометил.

[0749] В определенном варианте осуществления

[0750] если R^a независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод или может представлять собой фтор.

[0751] В определенном варианте осуществления

[0752] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил может представлять собой C_{1-4} -алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0753] В определенном варианте осуществления

[0754] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} -алкил- $C(=O)-$, то C_{1-6} -алкил в C_{1-6} -алкил- $C(=O)-$ может представлять собой C_{1-4} -алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0755] В определенном варианте осуществления

[0756] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то C_{1-6} -алкил может представлять собой C_{1-4} -алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0757] В определенном варианте осуществления

[0758] если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то “более R^{b-1} ” может представлять собой два или три R^{b-1} .

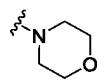
[0759] В определенном варианте осуществления

[0760] если R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил может представлять собой C_{1-4} -алкил, или может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или может представлять собой метил.

[0761] В определенном варианте осуществления

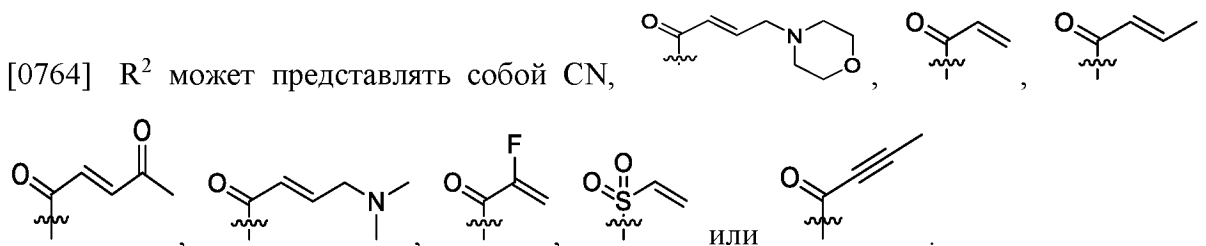
[0762] если R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N” может

представлять собой “5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома, выбранных из O и N” или может представлять собой



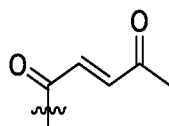
[0763] В определенном варианте осуществления

[0764] R² может представлять собой CN,



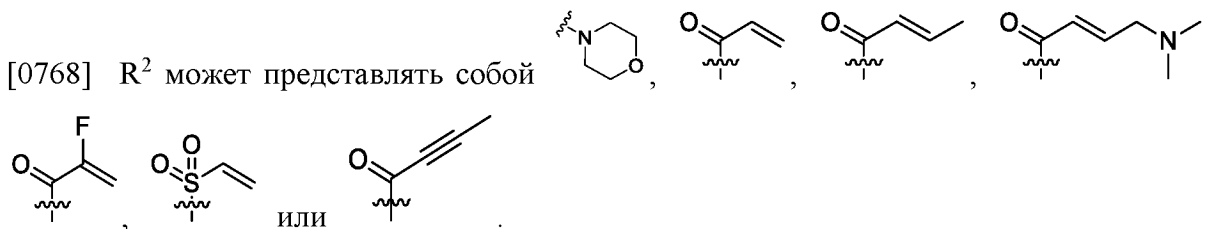
[0765] В определенном варианте осуществления

[0766] R² может представлять собой CN,



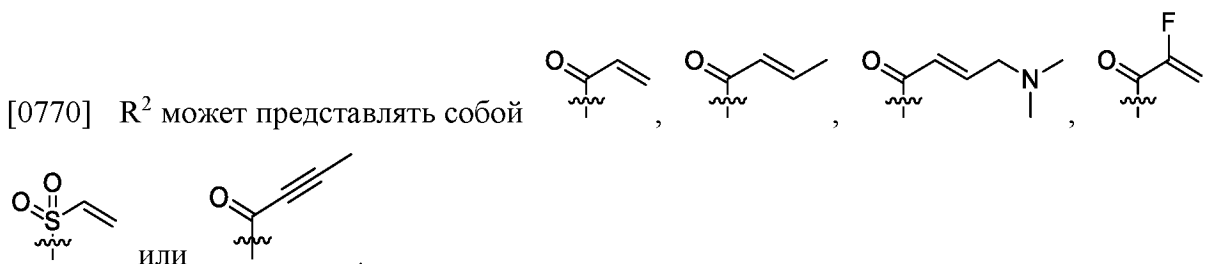
[0767] В определенном варианте осуществления

[0768] R² может представлять собой

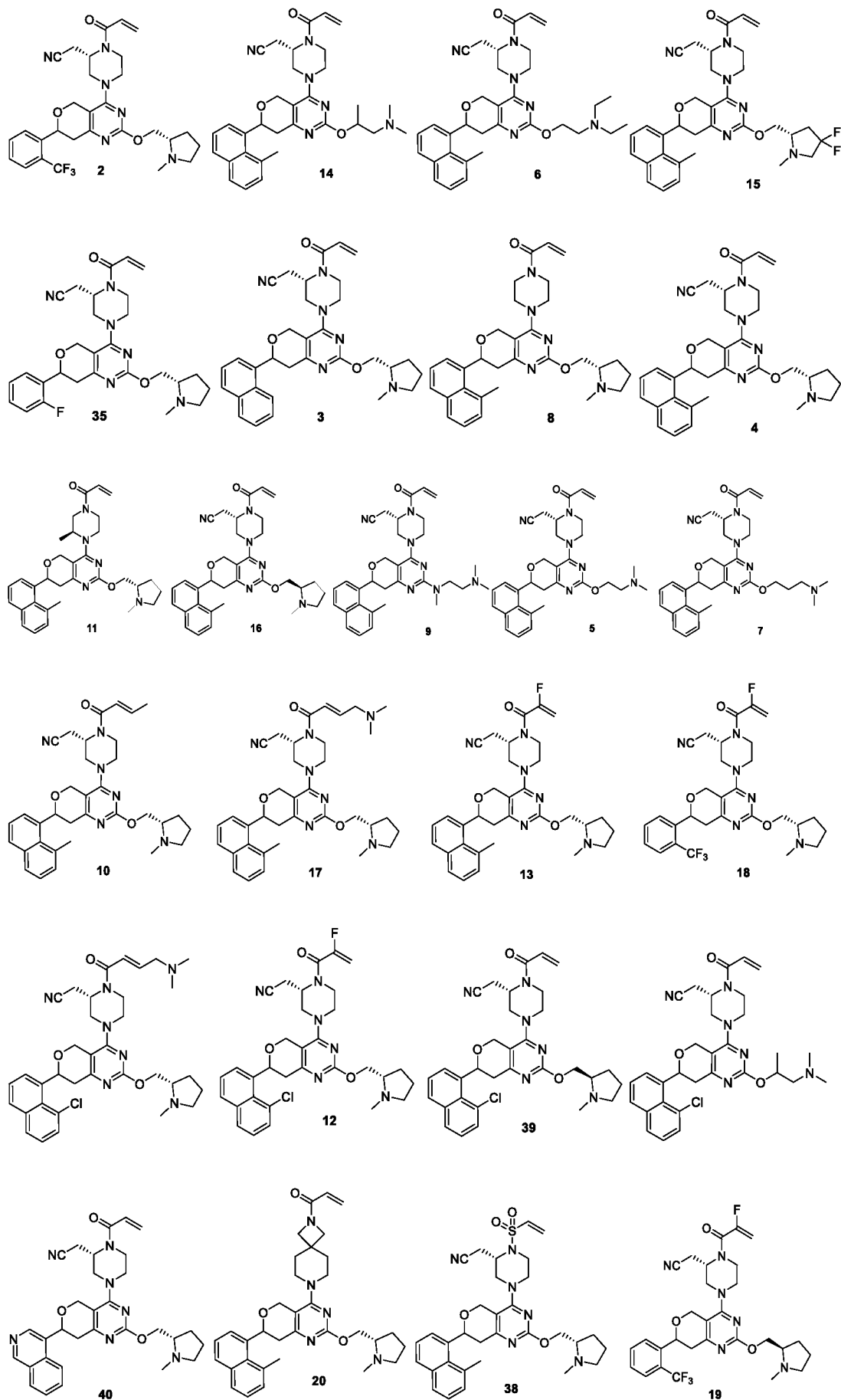


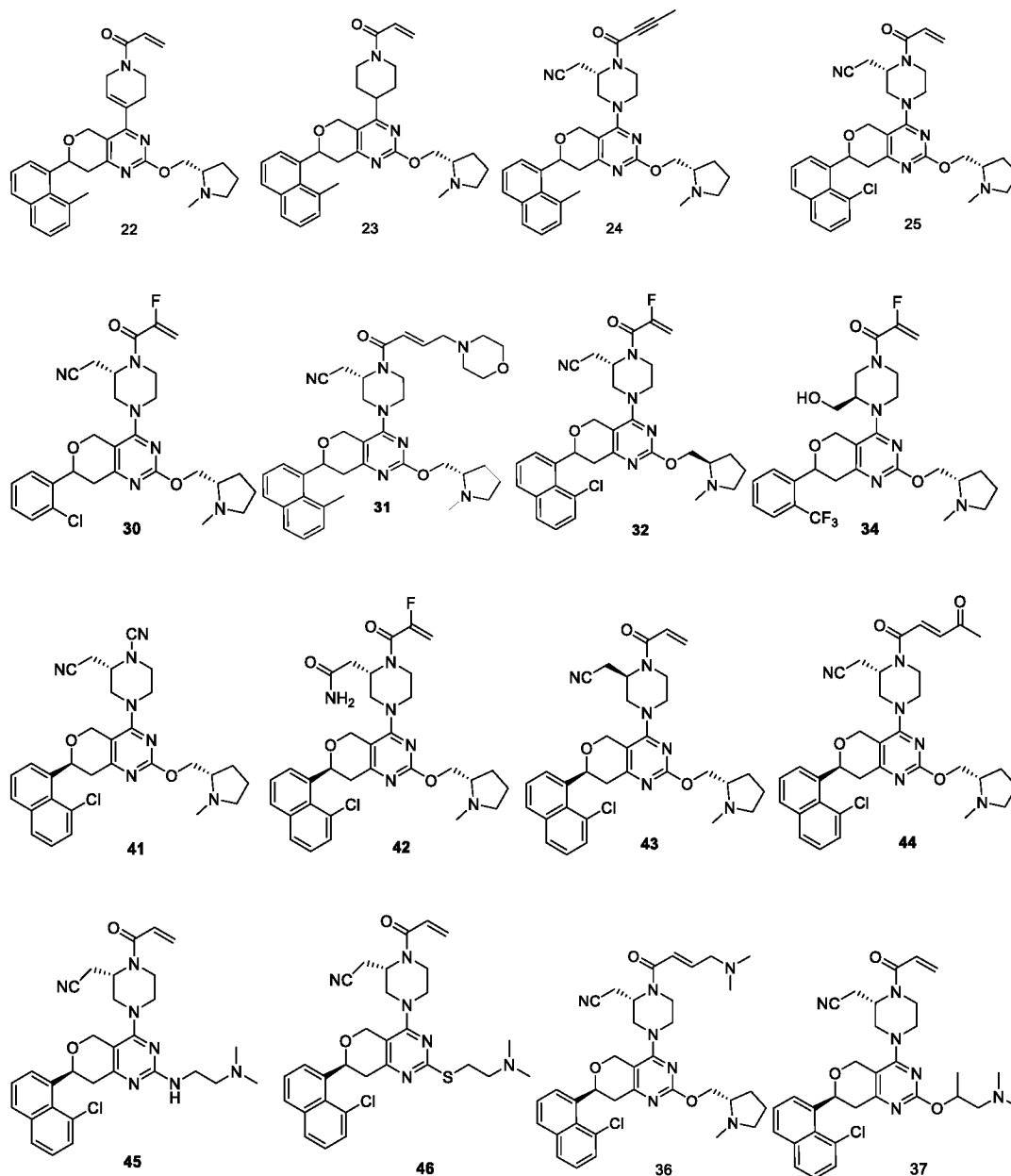
[0769] В определенном варианте осуществления

[0770] R² может представлять собой

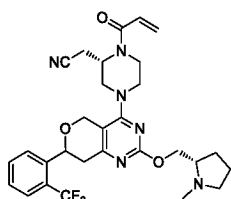


[0771] В определенном варианте осуществления кислородсодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется любой из следующих структур:



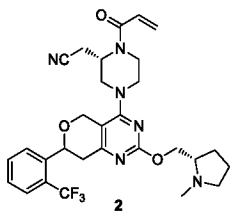


[0772] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:

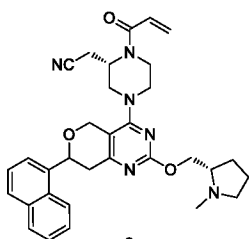


[0773] соединение **2**, которое характеризуется временем удерживания 0,92 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм

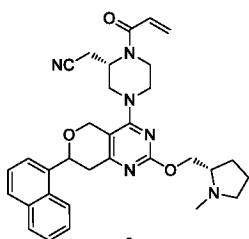
(Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



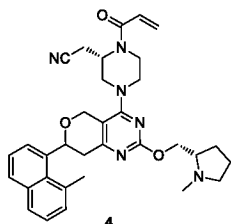
[0774] соединение **2**, которое характеризуется временем удерживания 2,74 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



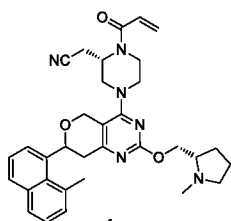
[0775] соединение **3**, которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% TEA) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



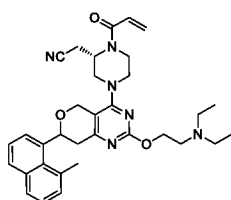
[0776] соединение **3**, которое характеризуется временем удерживания 2,40 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% TEA) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



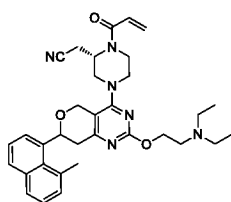
[0777] соединение **4**, которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



[0778] соединение **4**, которое характеризуется временем удерживания 1,94 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

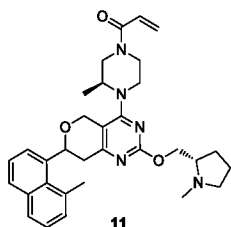


[0779] соединение **6**, которое характеризуется временем удерживания 1,22 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;

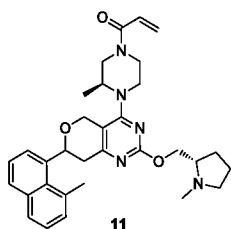


[0780] соединение **6**, которое характеризуется временем удерживания 2,67 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления

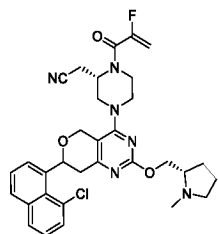
метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;



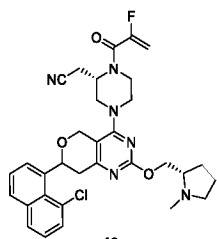
[0781] соединение **11**, которое характеризуется временем удерживания 3,26 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



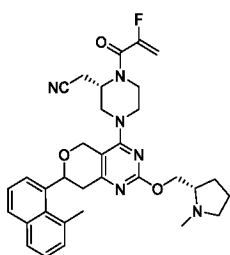
[0782] соединение **11**, которое характеризуется временем удерживания 4,16 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



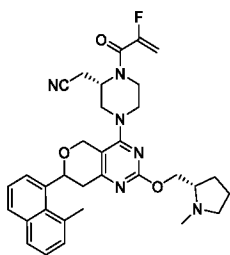
[0783] соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 1,36 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



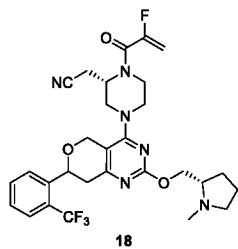
[0784] соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 2,77 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



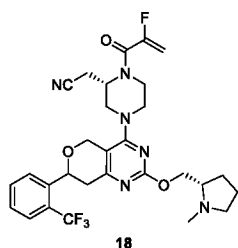
[0785] соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 1,17 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



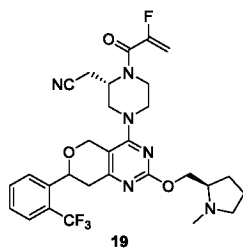
[0786] соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 2,76 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



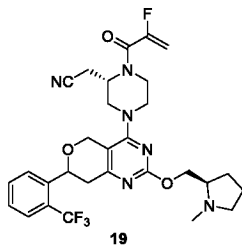
[0787] соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 0,78 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



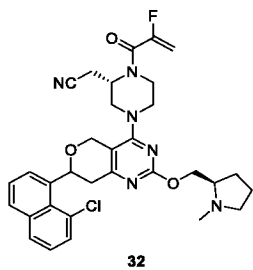
[0788] соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 2,42 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



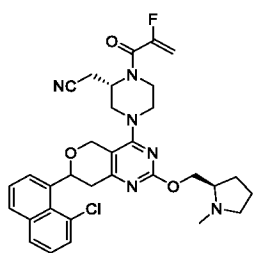
[0789] соединение **19**, которое характеризуется временем удерживания 0,79 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



[0790] соединение **19**, которое характеризуется временем удерживания 2,29 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

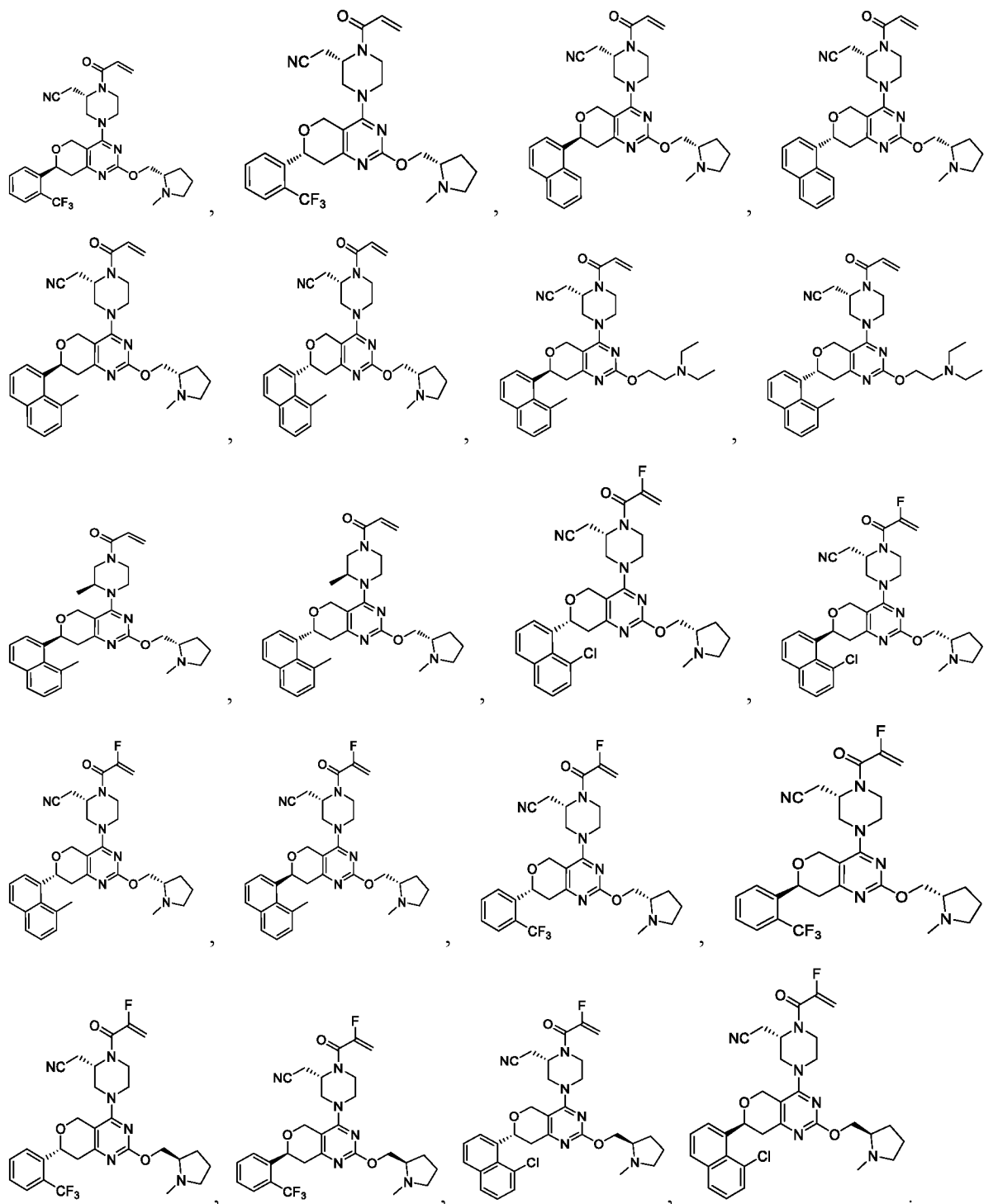


[0791] соединение **32**, которое характеризуется временем удерживания 1,45 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



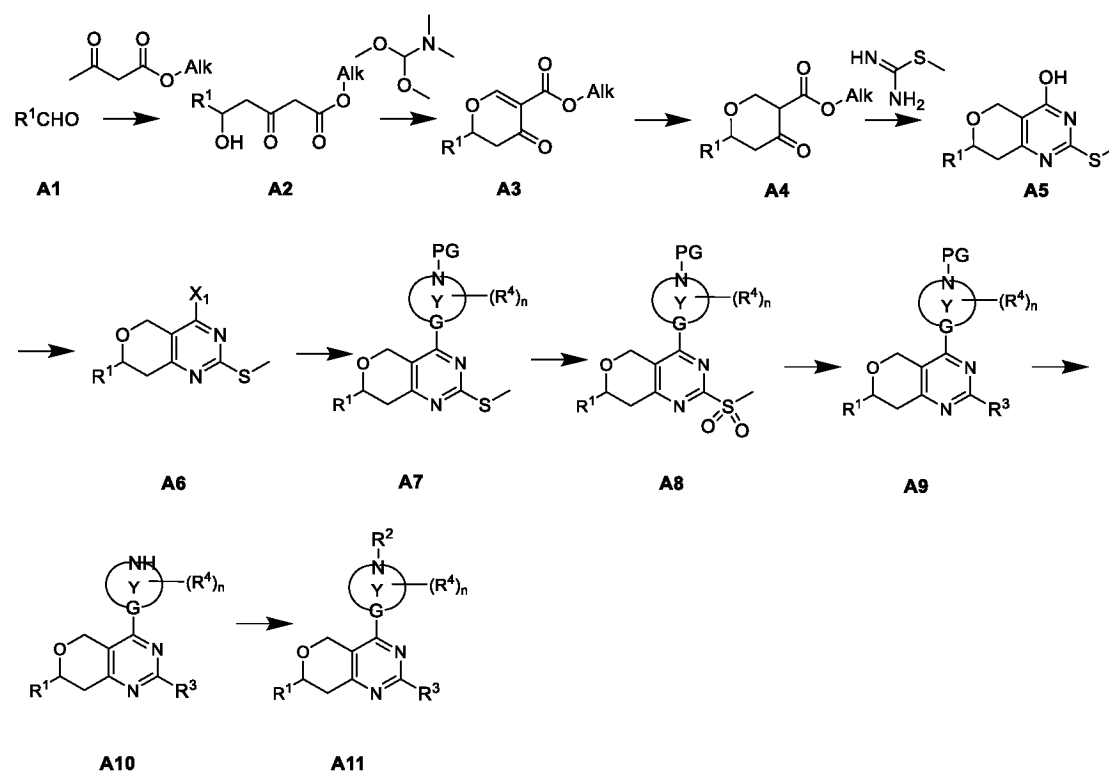
[0792] соединение **32**, которое характеризуется временем удерживания 2,81 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар.

[0793] В определенном варианте осуществления кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:



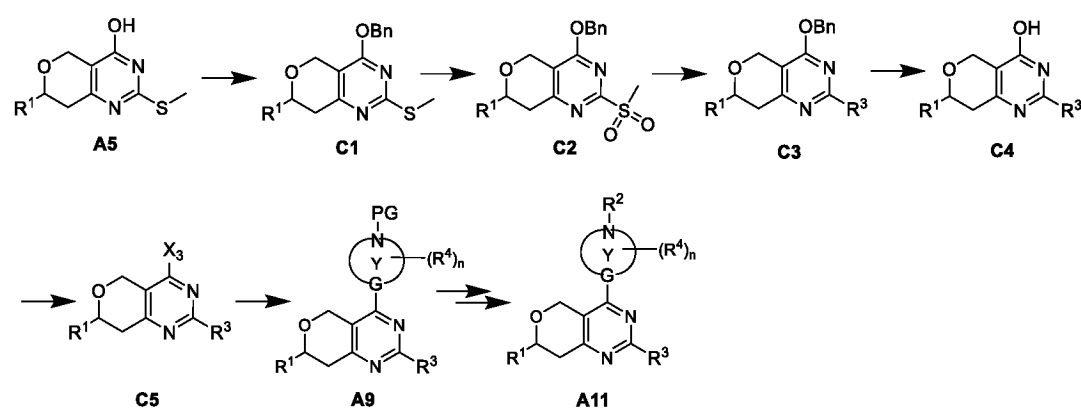
[0794] В настоящем изобретении также предусматривается способ получения вышеуказанного кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I, где способ предусматривает первый путь или второй путь:

[0795] первый путь:



[0796] все из R^1, R^2, R^3, R^4, G, n и Y определены выше; X_1 представляет собой уходящую группу (например, OTf или Cl) и т. д.; Alk представляет собой алкил (например, C_1 -алкил); PG представляет собой защитную группу для амина (например, Boc или Cbz);

[0797] второй путь:



[0798] все из R^1, R^2, R^3, R^4, G, n и Y определены выше; X_3 представляет собой уходящую группу (например, OTf или Cl); PG представляет собой защитную группу для амина (например, Boc или Cbz).

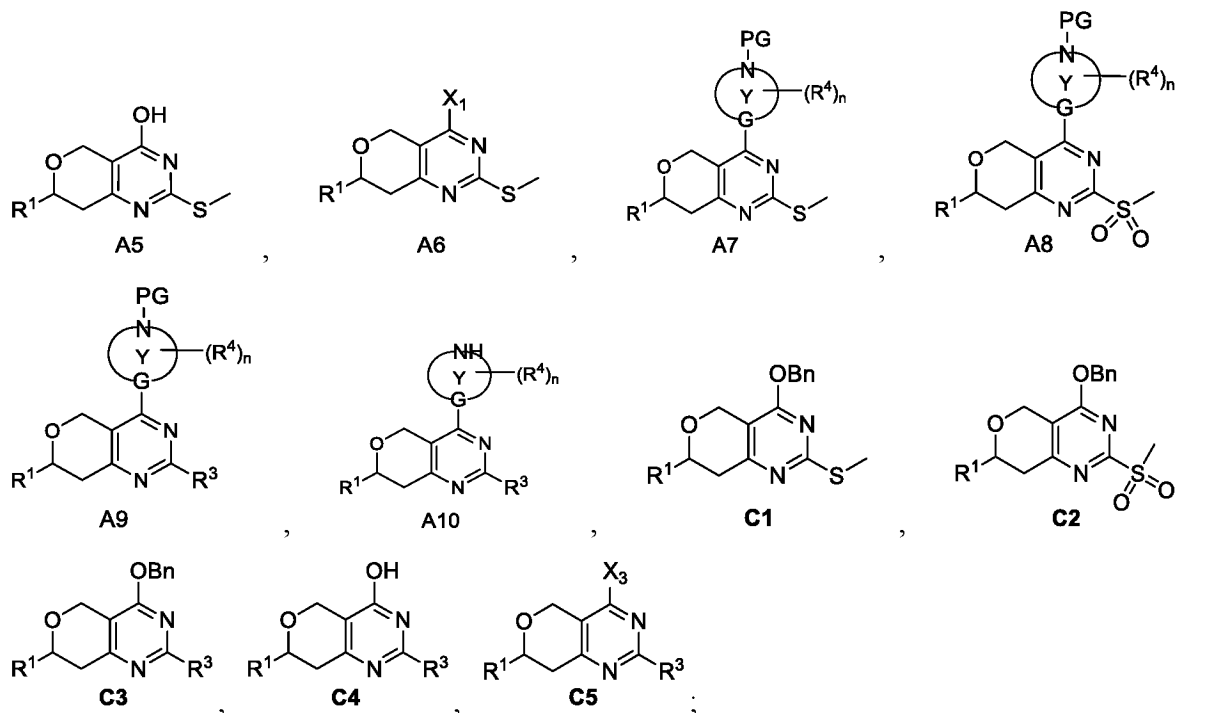
[0799] Первый способ подробно описан следующим образом: альдегидное соединение A1 конденсируют с ацетилацетатом с получением соединения A2; A2 конденсируют с DMF-DMA с получением соединения A3; A3 восстанавливают до A4; A5 получают из A4 после образования кольца; гидроксильную группу в A5 превращают в уходящую группу и получают A6; A6 превращают в A7 посредством нуклеофильного замещения, связывания и т. д.; A7 окисляют с получением A8; A8 дополнительно превращают в A9; и с A9 удаляют защитную группу и дополнительно превращают в A11.

[0800] Второй способ подробно описан следующим образом: на соединение A5 вводят защитную группу Bn; C1 окисляют с получением C2; C2 превращают в C3 посредством нуклеофильного замещения; C3 подвергают снятию защитной группы Bn и превращают в C4; гидроксильную группу в C4 превращают в уходящую группу и получают C5; C5 превращают в A9 посредством нуклеофильного замещения, связывания и т. д.; с A9 удаляют защитную группу и дополнительно превращают в A11.

[0801] Все условия и стадии, принятые для химических реакций, участвующих в различных реакционных путях, описанных в настоящем изобретении, могут проводиться со ссылкой на стандартные условия и стадии для таких реакций в уровне техники, и могут быть сделаны конкретные ссылки на литературу: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), последующие версии.

[0802] В данной заявке цитируется все содержание вышеуказанной литературы. Кроме того, также могут быть получены другие целевые соединения по настоящему изобретению из соединений, полученных вышеуказанным способом, посредством модификации периферических положений со ссылкой на соответствующие способы вышеуказанной литературы.

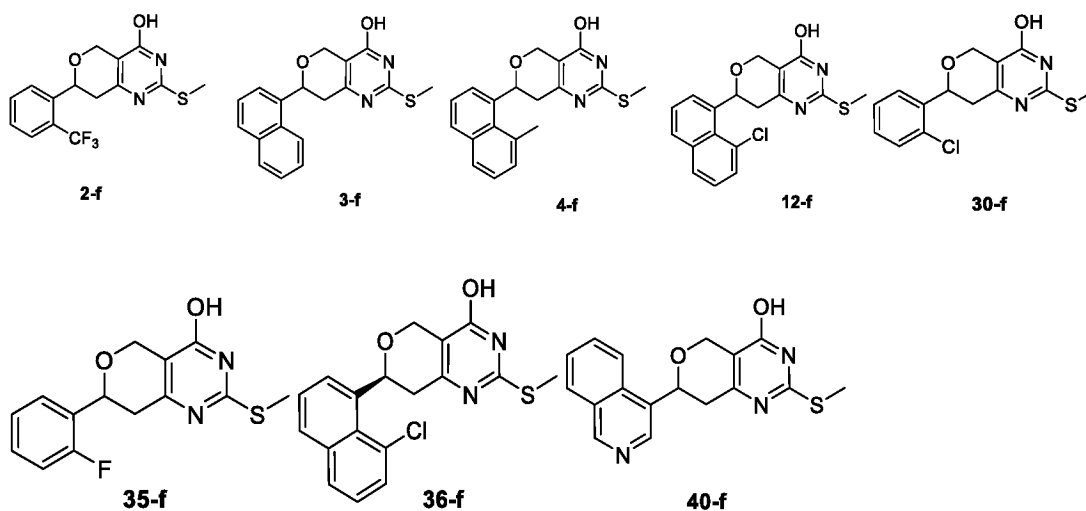
[0803] В настоящем изобретении также представлено соединение, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5:

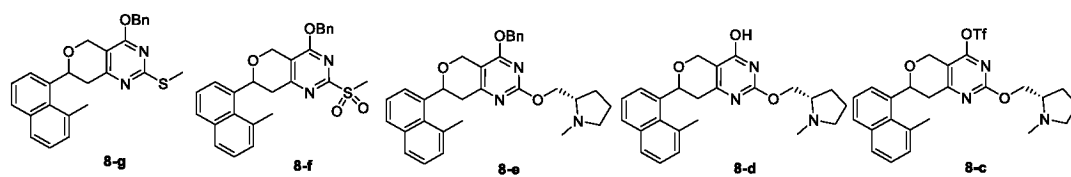
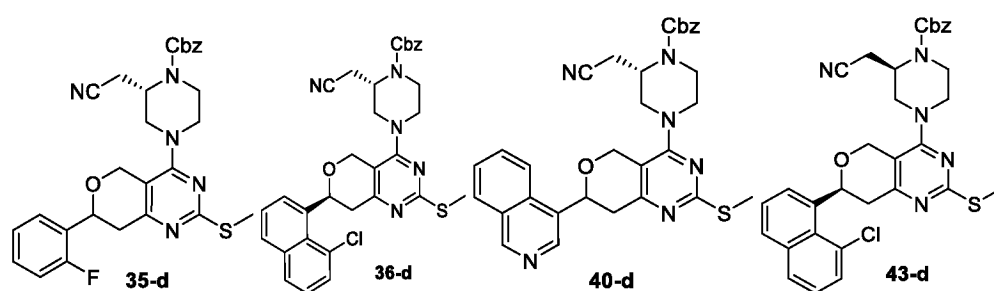
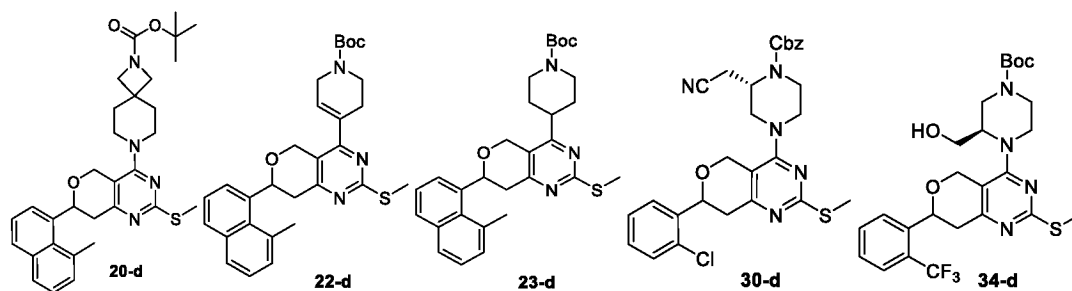
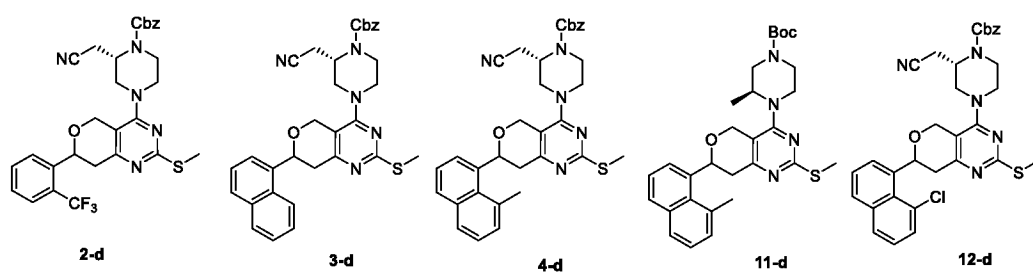
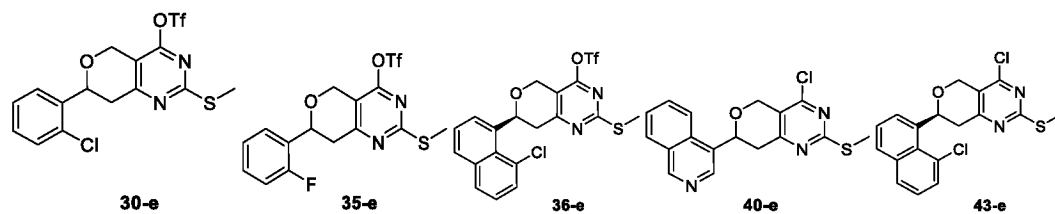
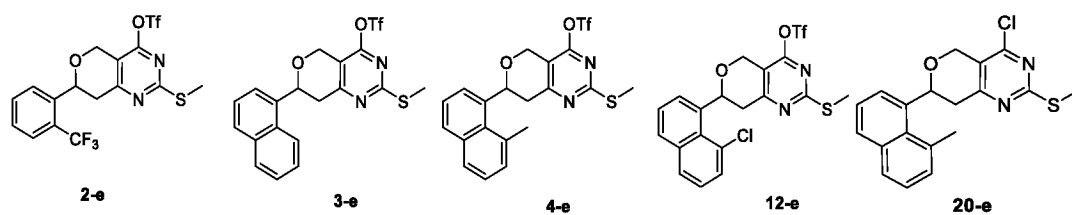


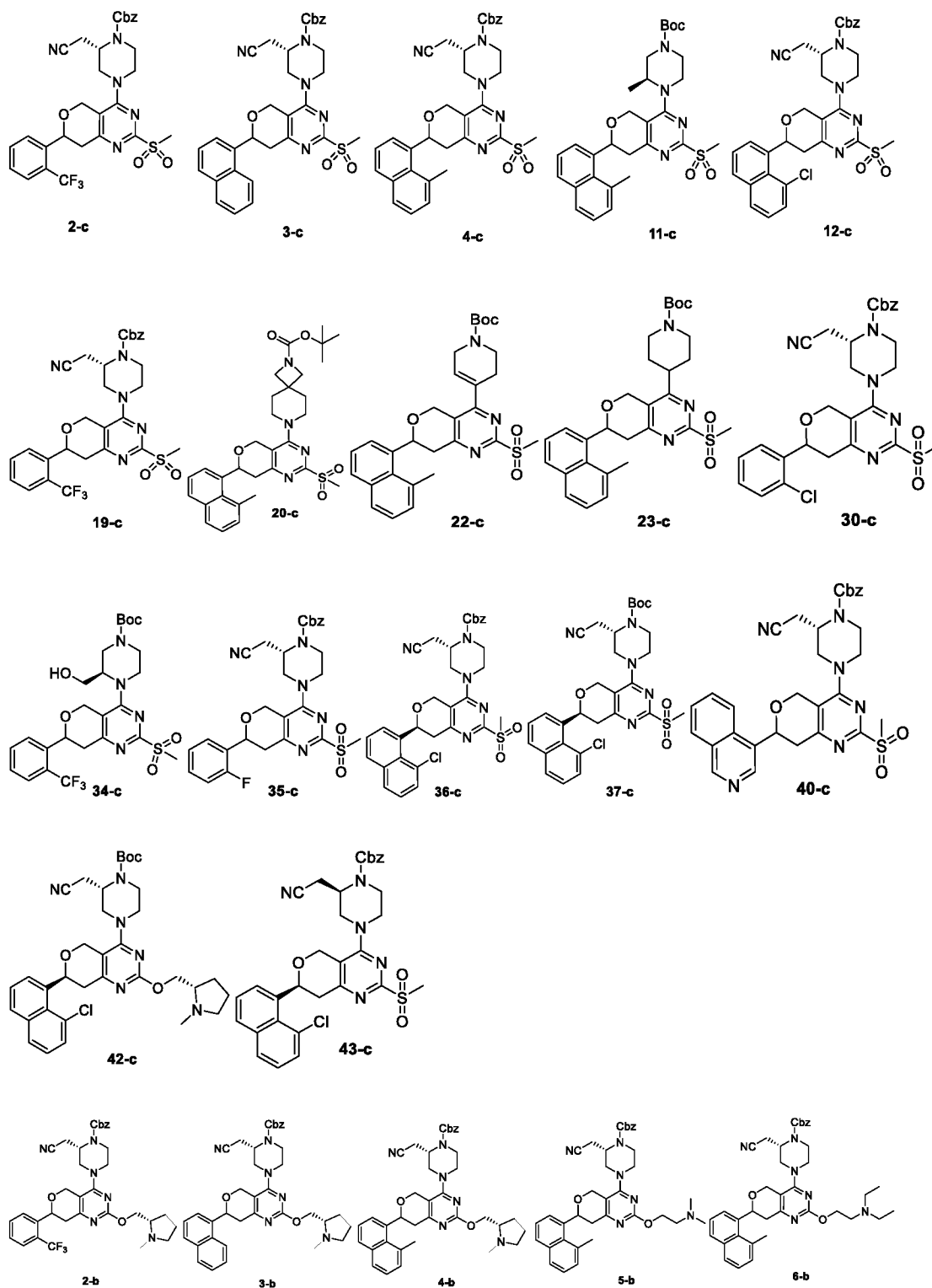
[0804] где R^1 , R^3 , R^4 , G, Y и n определены выше;

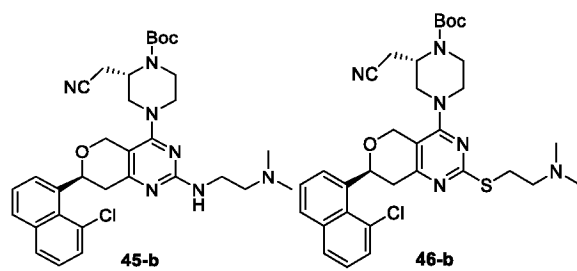
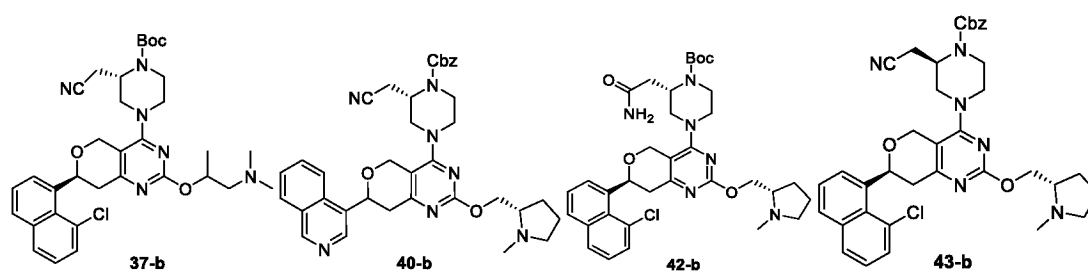
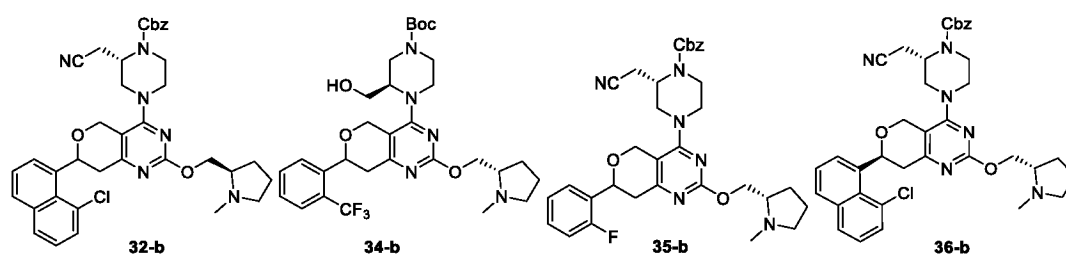
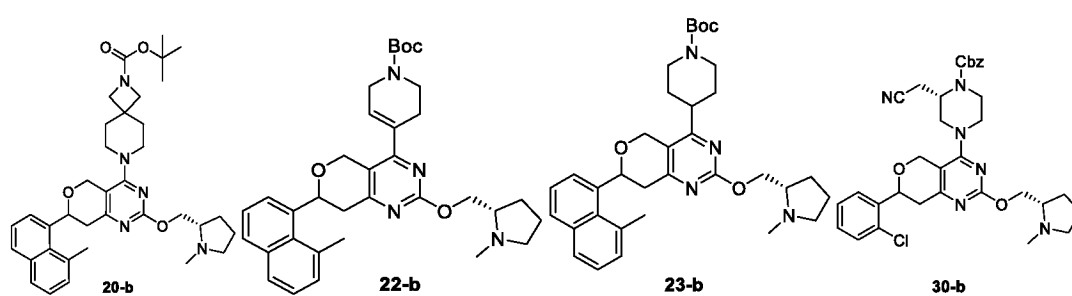
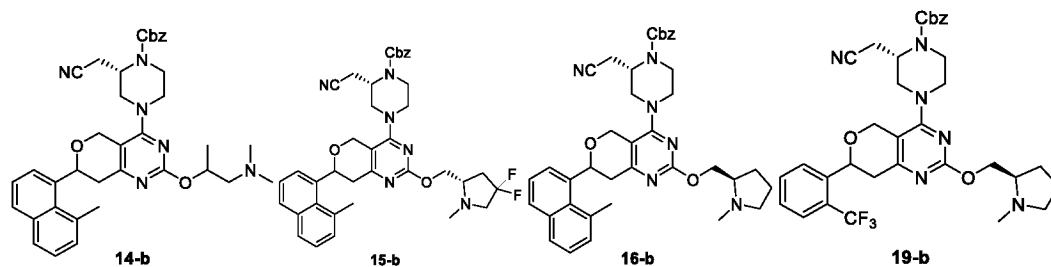
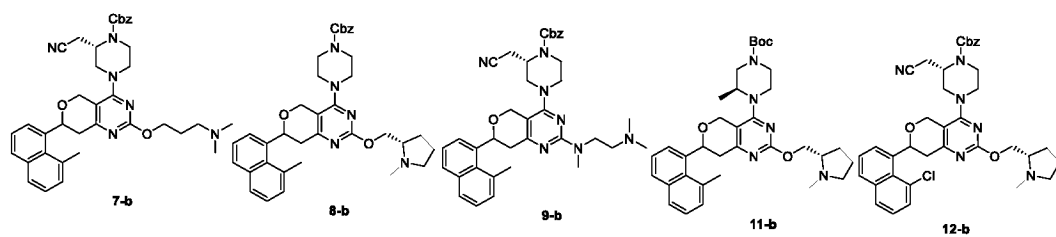
[0805] X^1 и X^3 независимо представляют собой уходящие группы (например, OTf или Cl); PG представляет собой защитную группу для амина (например, Boc или Cbz).

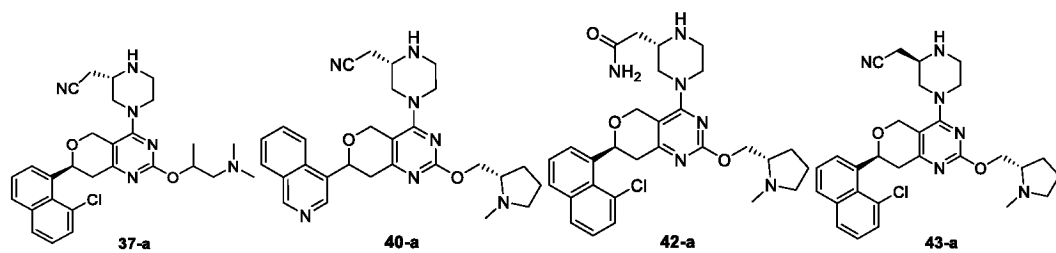
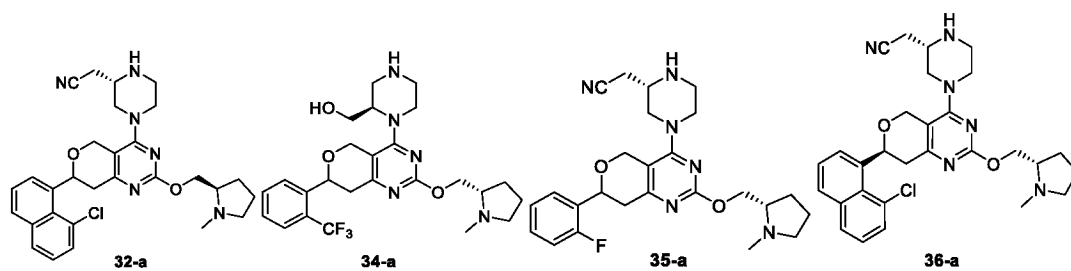
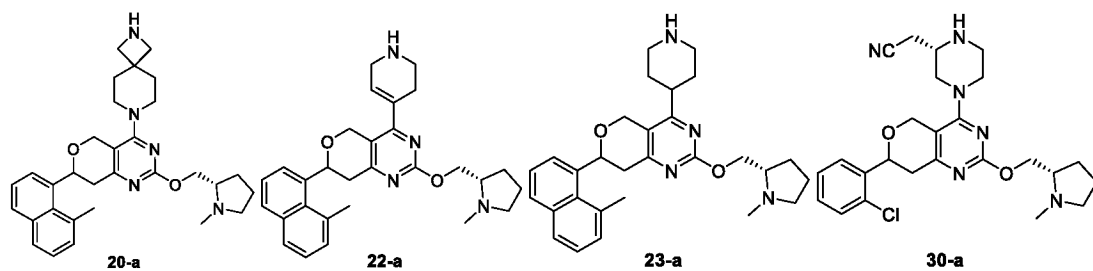
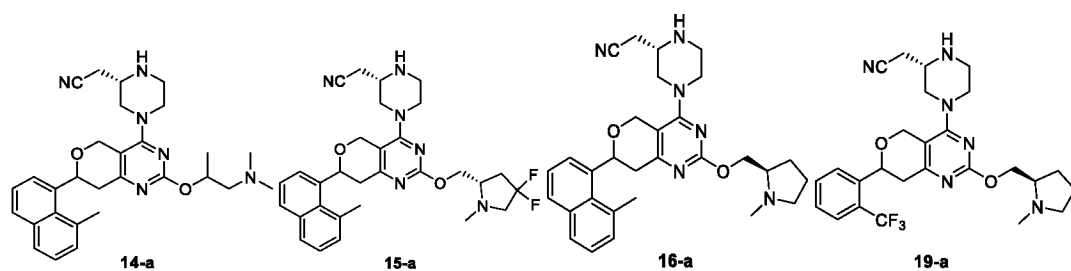
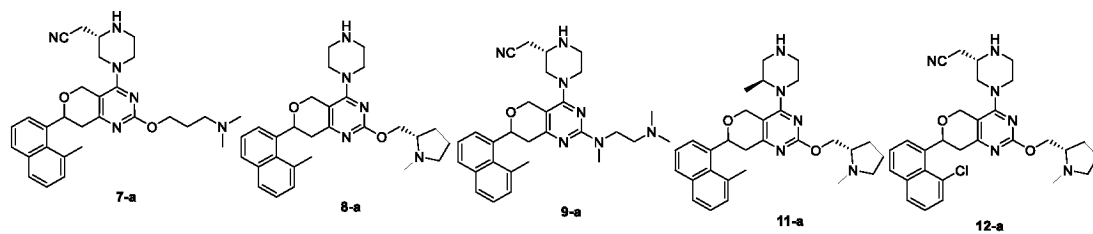
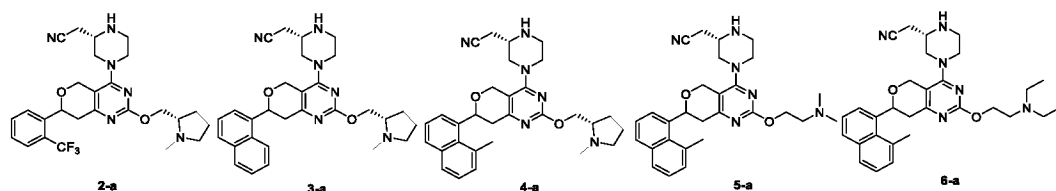
[0806] В определенном варианте осуществления соединения, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5, может представлять собой любое из следующих соединений:

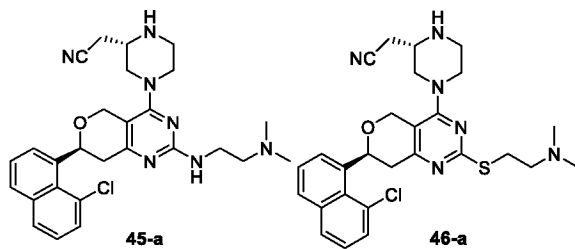












[0807] В настоящем изобретении также предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая вещество **A**, и фармацевтическое вспомогательное средство; вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0808] В настоящем изобретении также представлено применение вещества **A** в получении ингибитора RAS, где вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0809] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

[0810] В настоящем изобретении также предусматривается применение вещества **A** в получении лекарственного препарата, где лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения RAS-опосредованного заболевания;

[0811] Вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0812] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

[0813] RAS-опосредованное заболевание представляет собой, например, рак; рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака

легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0814] В настоящем изобретении также предусматривается применение вещества А в получении лекарственного средства, где лекарственное средство применяется для лечения или предупреждения рака;

[0815] вещество А представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0816] рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0817] В настоящем изобретении также предусматривается способ ингибирования RAS, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества А;

[0818] вещество А представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0819] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

[0820] В настоящем изобретении также предусматривается способ лечения или предупреждения RAS-опосредованного заболевания, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества А;

[0821] вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0822] RAS содержит, например, мутацию G12C KRAS, G12C HRAS или G12C NRAS; например, G12C KRAS.

[0823] RAS-опосредованное заболевание представляет собой, например, рак; рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0824] В настоящем изобретении также предусматривается способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества **A**;

[0825] вещество **A** представляет собой вышеуказанное кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму или его изотопное соединение.

[0826] рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0827] Термин “более” означает 2, 3, 4 или 5.

[0828] Термин “фармацевтически приемлемая соль” означает соль, полученную из соединений по настоящему изобретению с относительно нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями. Если соединения по

настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, то соли присоединения основания могут быть получены посредством приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством фармацевтически приемлемых оснований, либо в чистом растворе, либо в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания содержат без ограничения соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция, соль алюминия, соль магния, соль цинка, соль висмута, соль аммония и соль диэтанолamina. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, то соли присоединения кислоты могут быть получены посредством приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством фармацевтически приемлемых кислот, либо в чистом растворе, либо в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты, и неорганические кислоты включают без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту и серную кислоту. Фармацевтически приемлемые кислоты включают органические кислоты, и органические кислоты включают без ограничения уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомаляновую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту, изоникотиновую кислоту, кислую лимонную кислоту, олеиновую кислоту, дубильную кислоту, пантотеновую кислоту, битартрат, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, сахарную кислоту, муравьиную кислоту, этансульфоновую кислоту, пaмoeвую кислоту (т. е. 4,4'-метилен-бис(3-гидрокси-2-нафтойную кислоту)) и аминокислоту (такую как глутаминовая кислота и аргинин). Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы и относительно основные функциональные группы, то такие соединения могут быть превращены в соли присоединения основания или соли присоединения кислоты. За подробностями можно обратиться к Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977), или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0829] Термин “сольват” означает вещество, образованное путем объединения соединений по настоящему изобретению со стехиометрическими или нестехиометрическими растворителями. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном или неупорядоченном расположении. Растворители включают без ограничения воду, метанол и этанол.

[0830] В отношении термина “сольват фармацевтически приемлемой соли” “фармацевтически приемлемая соль” и “сольват”, они, как описано выше, означают: 1. вещество, полученное из соединений по настоящему изобретению и относительно нетоксичные фармацевтически приемлемые кислоты или основания; и 2. вещество, полученное путем объединения соединений по настоящему изобретению со стехиометрическими или нестехиометрическими растворителями. “Сольват фармацевтически приемлемой соли” включает без ограничения моногидрат хлористоводородной кислоты и соединений по настоящему изобретению.

[0831] Термин “стереоизомер” означает изомер, в котором атомы или атомные группы в молекуле имеют тот же порядок соединения, но разное пространственное расположение, например, цис-транс-изомеры, оптические изомеры или атропизомеры. Такие стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены с помощью способов асимметрического синтеза или способов хирального разделения (в том числе без ограничения тонкослойной хроматографии, ротационной хроматографии, колоночной хроматографии, газовой хроматографии и жидкостной хроматографии высокого давления) или также могут быть получены посредством хирального разделения посредством образования связей (химическое связывание и т. д.) или образования солей (физическое связывание) с другими хиральными соединениями, и т. д.

[0832] Термин “таутомер” означает изомер функциональной группы, образующийся в результате быстрого перемещения атома в двух положениях в молекуле. Например, ацетон и 1-пропен-2-ол могут быть превращены друг в друга посредством быстрого перемещения атомов водорода на кислород и α -углерод.

[0833] Термин “кристаллическая форма” означает вещество, в котором ионы или молекулы расположены строго и периодически в трехмерном пространстве определенным образом и повторяются регулярно и периодически через определенный

интервал; и поскольку периодическое расположение является различным, может быть несколько кристаллических форм, что также известно как полиморфизм.

[0834] Термин “изотопное соединение” означает соединение, в котором один или более атомов замещены одним или более атомами, имеющими определенную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, содержат без ограничения изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (например, 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 18F , 35S и 36Cl). Изотопные соединения по настоящему изобретению в общем могут быть получены посредством замены реагентов, не меченных изотопами, реагентами, мечеными изотопами, в соответствии со способами, описанными в данном документе.

[0835] Если любая переменная (такая как R^{1-6}) появляется несколько раз в определении соединения, то определение переменной в каждой позиции не зависит от определения в других позициях, и эти определения переменной являются независимыми и не пересекаются друг с другом. Следовательно, если группа замещена одной, двумя или тремя группами R^{1-6} , то группа может быть замещена не более чем тремя группами R^{1-6} , и определение R^{1-6} в данном положении не зависит от определения в других положениях. Кроме того, комбинация заместителей и/или переменных допускается только в том случае, если комбинация обеспечивает устойчивое соединение.

[0836] Термин “галоген” означает фтор, хлор, бром или йод.

[0837] Термин “алкил” означает прямой или разветвленный алкил, характеризующийся указанным числом атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и подобные алкильные группы.

[0838] Термин “алкокси” означает группу $-\text{O}-\text{R}^{\text{X}}$, где R^{X} представляет собой алкил, определенный выше.

[0839] Термин “циклоалкил” означает насыщенный моноциклический алкил, предпочтительно насыщенный моноциклический алкил, содержащий от 3 до 7 атомов углерода в кольце, более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0840] Термин “гетероциклоалкил” означает насыщенную моноциклическую группу, содержащую гетероатомы, предпочтительно 3-7-членную насыщенную моноциклическую группу, содержащую один, два или три гетероатома кольца, независимо выбранных из N, O или S. Примеры гетероциклоалкила содержат пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридил, тетрагидропирролил, азетидинил, тиазолидинил, оксазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил и т. д. Предпочтительно гетероциклил представляет собой морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил и 1,1-диоксотiomорфолин-4-ил.

[0841] Термин “насыщенное гетероциклическое кольцо” означает насыщенную циклическую группу, содержащую гетероатомы, и может представлять собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Моноциклическое “насыщенное гетероциклическое кольцо” представляет собой “гетероциклоалкил”, описанный выше.

[0842] Термин “частично насыщенное гетероциклическое кольцо” означает частично насыщенную циклическую группу, содержащую гетероатомы, которая не является ни полностью насыщенной, ни ароматической, и может представлять собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Примеры “частично насыщенного гетероциклического кольца” включают пираноидное кольцо и 1,2,5,6-тетрагидропиридин.

[0843] Термин “арил” означает ароматическую группу, состоящую из атомов углерода, в которой каждое кольцо является ароматическим, и примеры содержат фенил или нафтил.

[0844] Термин “гетероарил” означает ароматическую группу, содержащую гетероатомы, в которой каждое кольцо является ароматическим; предпочтительный гетероарил представляет собой ароматическое 5-6-членное моноциклическое кольцо или 9-10-членное бициклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, например, фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, тиенил, изоксазол, оксазол, диазол, имидазол, пирролил, пиазол, триазол, тетразол, тиазол, изотиазол, тиадиазол,

бензоимидазолил, индолил, индазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, хинолил, изохинолил и т. д.

[0845] Термин “фармацевтическое вспомогательное средство” означает вспомогательные вещества и добавки, применяемые в получении лекарственных средств и составлении рецептов, и представляет собой все вещества, содержащиеся в фармацевтическом препарате, за исключением активных ингредиентов. Могут быть приведены ссылки на Фармакопею Китая (издание 2015 г., четыре тома) или Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition).

[0846] Термин “лечить/лечащий/лечение” означает терапевтическую терапию. Что касается определенных состояний, “лечить/лечащий/лечение” означает: (1) облегчение одного или более биологических проявлений заболевания или состояния; (2) вмешательство в (a) одну или более точек в биологическом каскаде, являющемся следствием состояния или вызванным им, или в (b) одно или более биологических проявлений состояния; (3) улучшение одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, относящихся к состоянию, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, относящихся к состоянию, или их лечение; или (4) облегчение состояния или одного или более биологических проявлений состояния.

[0847] Термин “предотвратить/предотвращающий/предотвращение” означает снижение риска приобретения или развития заболевания или нарушения.

[0848] Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, достаточное для эффективного лечения заболеваний или состояний, описанных в данном документе, при введении пациенту. “Терапевтически эффективное количество” будет варьироваться в соответствии с соединениями, состояниями и их тяжестью, а также с возрастом пациентов, подлежащих лечению, однако может регулироваться специалистами в данной области техники при необходимости.

[0849] Термин “пациент” означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое будет принимать или принимает соединение или композицию в соответствии с примерами настоящего изобретения. Термин “млекопитающее” включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают без ограничения большой рогатый скот, коней, овец, свиней, кошек, собак,

мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. д., наиболее предпочтительно людей.

[0850] Не отходя от общих знаний в данной области техники, вышеуказанные различные предпочтительные условия можно комбинировать любым образом так, чтобы получить различные предпочтительные примеры настоящего изобретения.

[0851] Все реагенты и исходные материалы, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0852] В настоящем изобретении комнатная температура означает температуру окружающей среды, которая составляет от 10°C до 35°C.

[0853] Положительный эффект настоящего изобретения заключается в следующем: кислородосодержащее гетероциклическое соединение будет обеспечивать лечение и/или предотвращение различные Ras-опосредованных заболеваний.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0854] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, однако настоящее изобретение не ограничено ими. Экспериментальные способы с конкретными условиями не указаны в следующих примерах, однако могут быть выбраны в соответствии с общепринятыми способами и условиями или товарными инструкциями.

[0855] В настоящем изобретении комнатная температура означает температуру окружающей среды, которая составляет от 10°C до 35°C. “В течение ночи” означает от 8 до 15 часов. Нагревание с обратным холодильником означает нагревание при температуре возврата флегмы растворителя при нормальном давлении.

[0856] Ниже приведен список сокращений, используемых в примерах:

[0857] DMF N,N-диметилформамид

[0858] HATU гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)тетраметилмочевины

[0859] EDCI гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида

[0860] DIPEA диизопропилэтиламин

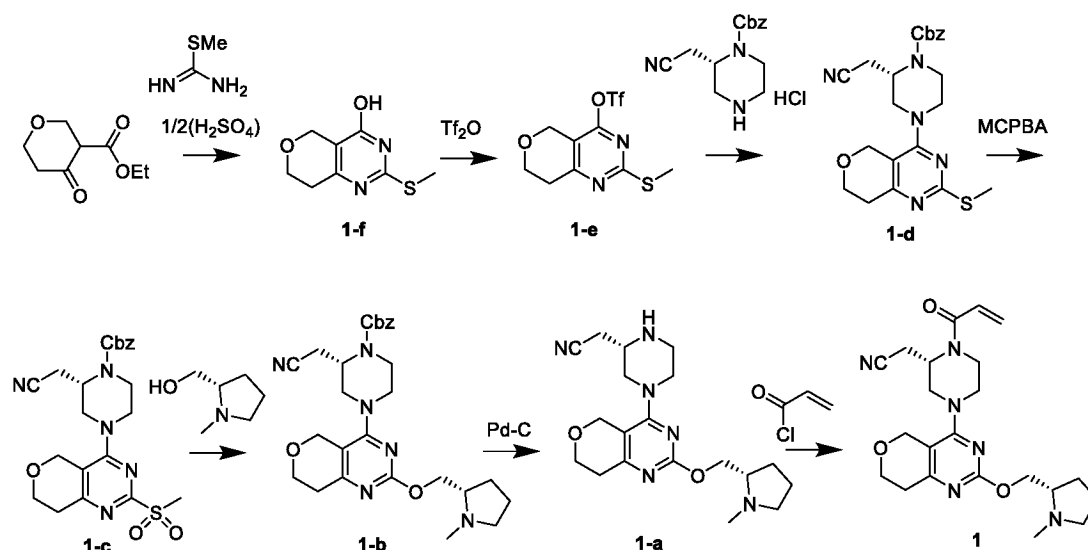
[0861] Pd(PPh₃)₄ тетрафенилфосфин палладия

[0862] Pd(dppf)Cl₂ комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана

[0863] LiHMDS амид бис-(триметилсилил)лития

[0864] MCPBA м-хлорпероксибензойная кислота

[0865] **Пример 1.** Способ синтеза соединения 1



[0866] Синтез соединения 1-f

[0867] На бане с ледяной водой в раствор соединения, представляющего собой этил-4-карбонилтетрагидропиран-3-карбоксилат (1 г, 5,81 ммоль), в метаноле (20 мл) добавляли соответственно сульфат 2-метил-2-тиомочевины (1,45 г, 10,43 ммоль) и метилат натрия (1,57 г, 29,07 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. При контроле с помощью LCMS показали, что реакция была неполной, и были получены побочные продукты; pH регулировали до 5 с помощью 1 М разбавленной хлористоводородной кислоты; добавляли соответственно 30 мл воды и 30 мл этилацетата и смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали с получением соединения 1-f (684 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 199,1 [M+H]⁺.

[0868] Синтез соединения **1-e**

[0869] При комнатной температуре растворяли **1-f** (684 мг, 3,45 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и добавляли DIPEA (1,14 мл, 6,91 ммоль). При охлаждении на бане с ледяной водой добавляли по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,871 мл, 5,18 ммоль) при перемешивании. После завершения добавления по каплям смесь непрерывно перемешивали на бане с ледяной водой в течение 1 часа. При контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 4), высушивали, концентрировали и помещали на колонку с силикагелем с получением соединения **1-e** (996 мг, 87%) в виде светло-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 331,2 [M+H]⁺.

[0870] Синтез соединения **1-d**

[0871] При комнатной температуре растворяли **1-e** (400 мг, 1,21 ммоль) в DMF (15 мл), и добавляли соответственно соединение, представляющее собой бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (429 мг, 1,45 ммоль), и DIPEA (0,6 мл, 3,64 ммоль). Атмосферу реакционной смеси три раза заменяли азотом, ее нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. При контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена, и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой три раза промывали насыщенным солевым раствором, высушивали, концентрировали и помещали на колонку с силикагелем с получением соединения **1-d** (522 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 440,4 [M+H]⁺.

[0872] Синтез соединения **1-c**

[0873] При комнатной температуре растворяли **1-d** (522 мг, 1,19 ммоль) в этилацетате (30 мл) и добавляли MCPBA (601,5 мг, 2,97 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. При контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку с силикагелем с

получением соединения **1-c** (552 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 472,4 [M+H]⁺.

[0874] Синтез соединения **1-b**

[0875] Растворяли **1-c** (552 мг, 1,17 ммоль) в толуоле (15 мл); при охлаждении на бане с ледяной водой добавляли соответственно N-метил-L-пролинол (243,7 мкл, 2,05 ммоль) и трет-бутоксид натрия (225 мг, 2,34 ммоль). После завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь непрерывно перемешивали на бане с ледяной водой в течение 30 минут. При контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили водой, дважды экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и помещали на колонку с силикагелем с получением соединения **1-b** (443 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 507,5 [M+H]⁺.

[0876] Синтез соединения **1-a**

[0877] Растворяли **1-b** (150 мг, 0,296 ммоль) в этилацетате (30 мл) и добавляли палладий на угле 10% (450 мг); после этого атмосферу три раза заменяли водородом, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. При контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; продукт фильтровали через диатомит, прополаскивали с помощью метанола и подвергали ротационному выпариванию с получением **1-a** (74 мг, 67%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC0000000000000000000000000000b-MS (ESI): масса/заряд = 373,4 [M+H]⁺.

[0878] Синтез соединения **1**

[0879] При комнатной температуре в раствор **1-a** (74 мг, 0,199 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли соответственно DIPEA (164 мкл, 0,995 ммоль) и акрилоилхлорид (24 мкл, 0,298 ммоль). В атмосфере азота при комнатной температуре реакционную смесь подвергали реакции в течение ночи; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали, подвергали ротационному выпариванию и очищали с

раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/3) с получением соединения **2-h** (5,8 г, 67%) в виде бледно-желтой жидкости, которую применяли непосредственно в следующей реакции.

[0883] Синтез соединения **2-g**

[0884] В атмосфере азота при комнатной температуре в раствор соединения **2-h** (5,8 г, 20,0 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли DMF-DMA (3,2 мл, 24,1 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Добавляли BF₃·Et₂O (3,2 мл, 25,4 ммоль) и непрерывно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли путем добавления дихлорметана (200 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (400 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в THF (60 мл); при -78°C в атмосфере азота, добавляли по каплям раствор лития три-втор-бутилборогидрида в тетрагидрофуране (30,0 мл, 30,0 ммоль) и смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл × 2) и концентрировали с получением соединения **2-g** (3,8 г, 63%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 303,1 [M+1]⁺.

[0885] Синтез соединения **2-f**

[0886] В атмосфере азота на бане с ледяной водой к **2-g** (3,0 г, 10,0 ммоль) в метаноле (100 мл) последовательно добавляли метилат натрия (2,7 г, 50,0 ммоль) и сульфат 2-метил-2-тиомочевин (2,5 г, 8,4 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Регулировали pH до 5 с помощью 1 М разбавленной хлористоводородной кислоты и твердое вещество осаждали

и фильтровали с получением соединения **2-f** (1,7 г, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 343,0 [M+1]⁺.

[0887] Синтез соединения **2-e**

[0888] В атмосфере азота на бане с ледяной водой к **2-f** (1,7 г, 5,0 ммоль) в дихлорметане (40 мл) последовательно добавляли DIPEA (2,1 мл, 12,3 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (1,0 мл, 6,3 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2) и концентрировали с получением соединения **2-e** (1,5 г), которое применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 474,9 [M+1]⁺.

[0889] Синтез соединения **2-d**

[0890] При комнатной температуре растворяли соединение **2-e** (1,5 г, 3,2 ммоль) в DMF (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,9 мл, 5,6 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (0,8 г, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и затем гасили путем добавления воды (100 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2) и концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **2-d** (0,93 г, 50%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 584,0 [M+1]⁺.

[0891] Синтез соединения **2-c**

[0892] Растворяли соединение **2-d** (0,4 г, 0,69 ммоль) в этилацетате (20 мл) и добавляли MCPBA (0,23 г, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 9/1) с получением соединения **2-c** (0,33 г, 78%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 616,0 [M+1]⁺.

[0893] Синтез соединения **2-b**

[0894] При охлаждении на бане с ледяной водой к соединению **2-с** (0,33 г, 0,54 ммоль) в толуоле (15 мл) последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (0,1 мл, 0,9 ммоль) и t-BuONa (0,1 г, 0,9 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **2-б** (0,26 г, 74%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 651,3 [M+1]⁺.

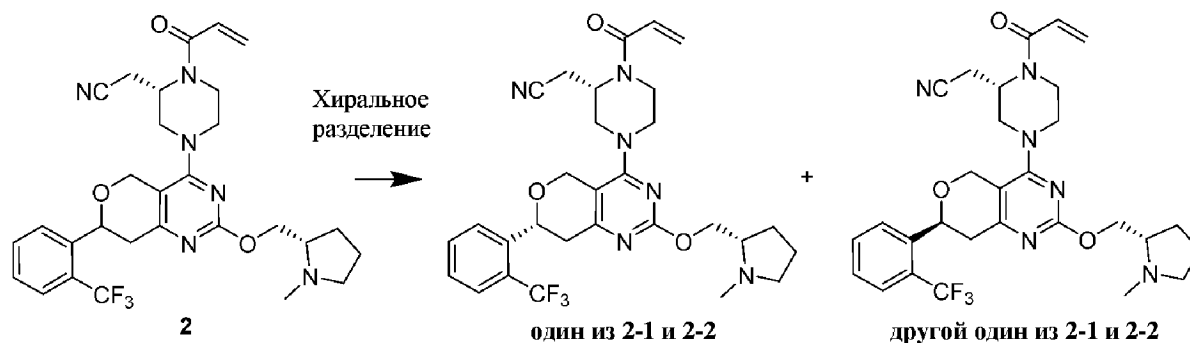
[0895] Синтез соединения **2-а**

[0896] Растворяли соединение **2-б** (0,26 г, 0,4 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 50 мл) и охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (70 мг) и трижды заменяли водородом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **2-а** (0,16 г, 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 517,2 [M+1]⁺.

[0897] Синтез соединения **2**

[0898] При комнатной температуре растворяли соединение **2-а** (0,12 г, 0,23 ммоль) в DCM (10 мл); последовательно добавляли DIPEA (75 мкл, 0,45 ммоль) и акрилоилхлорид (25 мкл, 0,23 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **2** (58 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 571,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 6,73-6,97 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 16,5 Гц), 5,85 (d, 1H, J = 9,5 Гц), 5,21 (t, 1H, J = 11,0 Гц), 4,99-5,02 (m, 2H), 4,25-4,43 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,80-3,96 (m, 1H), 3,43-3,80 (m, 2H), 3,20-3,33 (m, 1H), 2,97-3,19 (m, 4H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 1H), 2,53 (d, 3H, J = 4,5 Гц), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 1H).

[0899] Синтез соединений **2-1** и **2-2**



[0900] Соединение **2** (29 мг, 0,05 ммоль) очищали путем хирального разделения с получением соединения **2-1** (10 мг, 34%) в виде белого твердого вещества и соединения **2-2** (10 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

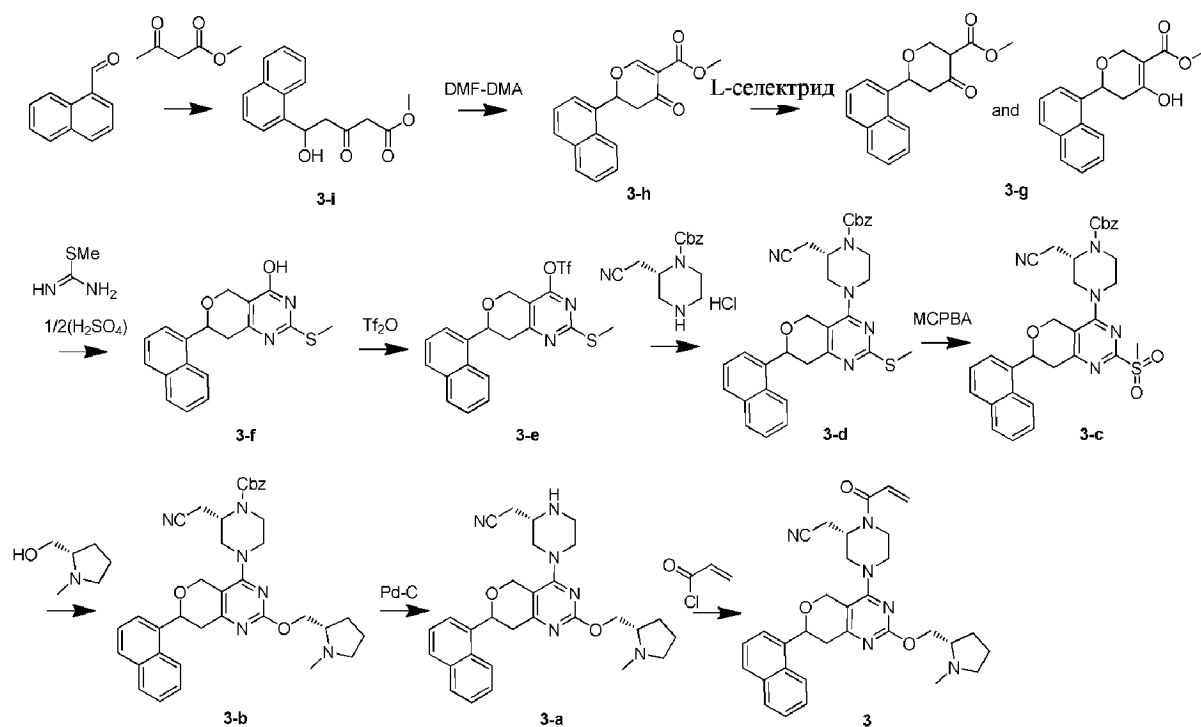
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD-H20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel) 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-80 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 45/55</p> <p>скорость потока: 80 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 6,0 мин.</p> <p>Раствор образца: 29 мг, растворенные в 8 мл метанола</p>
<p>2-1: время удерживания: 0,92 мин.;</p> <p>диастереомерный избыток % = 100,0%;</p>	

2-2: время удерживания: 2,74 мин.;	
диастереомерный избыток % = 98,0%.	

[0901] **2-1**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 571,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,63 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 7,44 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,54-6,65 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H, J = 16,4, 1,6 Гц), 5,83 (d, 1H, J = 10,0 Гц), 5,14 (dd, 1H, J = 10,8, 3,2 Гц), 4,88 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,80 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,51-5,12 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H, J = 10,8, 5,2 Гц), 4,18 (dd, 1H, J = 10,8, 6,4 Гц), 3,84-4,10 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,32-3,64 (m, 1H), 2,75-3,27 (m, 6H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,69-1,90 (m, 3H), 1,28-1,39 (m, 1H).

[0902] **2-2**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 571,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,44 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,50-6,65 (m, 1H), 6,39 (dd, 1H, J = 16,8, 1,6 Гц), 5,83 (d, 1H, J = 11,2 Гц), 5,17 (dd, 1H, J = 12,0, 4,0 Гц), 4,89 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,78 (d, 1H, J = 13,2 Гц), 4,46-5,11 (m, 2H), 4,39 (dd, 1H, J = 10,4, 4,8 Гц), 4,16 (dd, 1H, J = 10,4, 6,4 Гц), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,62-3,84 (m, 1H), 3,38-3,56 (m, 1H), 2,59-3,16 (m, 7H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 3H), 1,28-1,38 (m, 1H).

[0903] **Пример 3. Способ синтеза соединения 3**



[0904] Синтез соединения **3-i**

[0905] При комнатной температуре добавляли NaN (60%, 3,0 г, 75,0 ммоль) к THF (100 мл); в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли метилацетоацетат (8 мл, 77,0 ммоль). В атмосфере азота при комнатной температуре смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 30,8 мл, 77,0 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C . После завершения добавления реакционную смесь поддерживали при данной температуре и перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения, представляющего собой 1-нафталальдегид (4,0 г, 25,6 ммоль), в THF (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/3) с получением соединения **3-i** (4,5 г, 64%) в виде бледно-желтой жидкости.

[0906] Синтез соединения **3-h**

[0907] Растворяли соединение **3-i** (3,3 г, 12,1 ммоль) в DCM (120 мл) и в атмосфере азота добавляли DMF-DMA (1,6 мл, 12,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем добавляли $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,6 мл, 12,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью 200 мл дихлорметана; органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (400 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/3) с получением соединения **3-h** (3,0 г, 88%) в виде бледно-желтой жидкости. LC-MS (ESI): масса/заряд = 283,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0908] Синтез соединения **3-g**

[0909] При -78°C в атмосфере азота в раствор соединения **3-h** (2,3 г, 8,1 ммоль) в THF (60 мл) добавляли по каплям раствор борогидрида три-втор-бутиллития в

тетрагидрофуране (1 М, 8,3 мл, 8,3 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа; реакцию смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3); органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/4) с получением соединения **3-g** (2,8 г) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 285,1 [M+1]⁺.

[0910] Синтез соединения **3-f**

[0911] На бане с ледяной водой в раствор соединения **3-g** (2,8 г, 10,0 ммоль) в метаноле (100 мл) последовательно добавляли метилат натрия (2,7 г, 50,0 ммоль) и сульфат 2-метил-2-тиомочевины (2,6 г, 8,8 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Регулировали pH до 5 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты; твердое вещество осаждали, фильтровали, промывали водой (50 мл × 3) и высушивали с получением неочищенного продукта **3-f** (1,3 г, 49% для двух стадий) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 325,0 [M+1]⁺.

[0912] Синтез соединения **3-e**

[0913] На бане с ледяной водой в раствор соединения **3-f** (0,65 г, 2,0 ммоль) в DCM (40 мл) последовательно добавляли DIPEA (0,67 мл, 4,1 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,34 мл, 2,1 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 часов, гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **3-e** (0,62 г), которое применяли непосредственно в следующей реакции.

[0914] Синтез соединения **3-d**

[0915] При комнатной температуре растворяли соединение **3-e** (0,62 г, 1,4 ммоль) в DMF (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,45 мл, 2,8 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (0,41 г, 1,4 ммоль). После

завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл × 3) и концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **3-d** (0,5 г, выход 44% для двух стадий) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 566,3 [M+1]⁺.

[0916] Синтез соединения **3-c**

[0917] Растворяли соединение **3-d** (0,5 г, 0,9 ммоль) в этилацетате (20 мл) и добавляли МСРВА (0,46 г, 2,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), фильтровали и концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 9/1) с получением соединения **3-c** (0,38 г, 72%) в виде твердого вещества.

[0918] Синтез соединения **3-b**

[0919] На бане с ледяной водой в раствор соединения **3-c** (0,38 г, 0,63 ммоль) в толуоле (15 мл) последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (0,1 мл, 0,9 ммоль) и t-BuONa (0,1 г, 0,9 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **3-b** (0,3 г, 75%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 633,3 [M+1]⁺.

[0920] Синтез соединения **3-a**

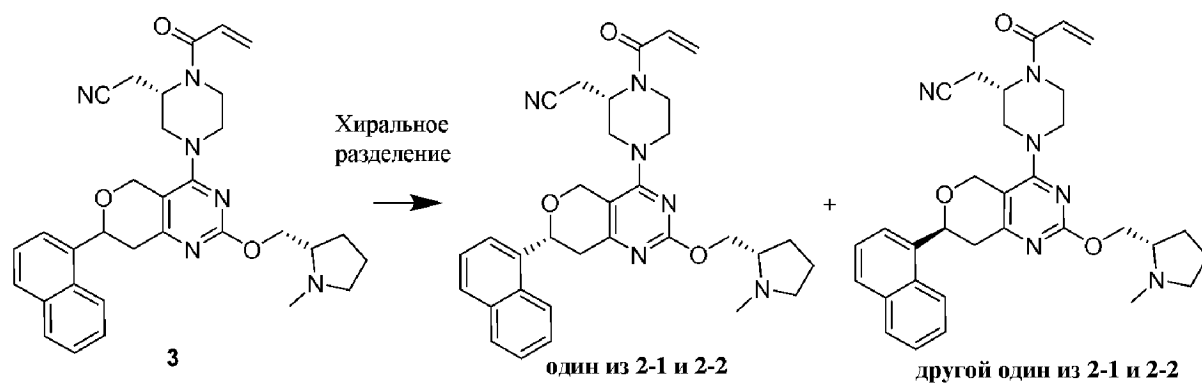
[0921] Охлаждали раствор соединения **3-b** (0,13 г, 0,2 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 M, 50 мл) до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd-C 10% (55 мг) и трижды заменяли водородом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную

смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **3-а** (0,1 г, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 499,3 [M+1]⁺.

[0922] Синтез соединения **3**

[0923] При комнатной температуре растворяли соединение **3-а** (0,1 г, 0,2 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (75 мкл, 0,45 ммоль) и акрилоилхлорид (25 мкл, 0,23 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3); органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **3** (8 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 553,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 9,5 Гц), 7,78 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 6,62-6,86 (m, 1H), 6,19 (d, 1H, J = 17,0 Гц), 5,96-6,08 (m, 2 H), 5,73 (d, 1H, J = 9,5 Гц), 5,53 (dd, 1H, J = 4,5 Гц, J = 11,0 Гц), 5,46 (dd, 1H, J = 2,5 Гц, J = 9,0 Гц), 4,93-5,07 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H), 4,43-4,52 (m, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,91-4,08 (m, 1H), 3,28-3,64 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,69 (d, 3H, J = 12,5 Гц), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H).

[0924] Синтез соединений **3-1** и **3-2**



[0925] В соответствии со способом синтеза соединения **3**, соединение **3** (170 мг) синтезировали и очищали путем хирального разделения с получением соединения **3-1** (40 мг, 24%) в виде белого твердого вещества и соединения **3-2** (20 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

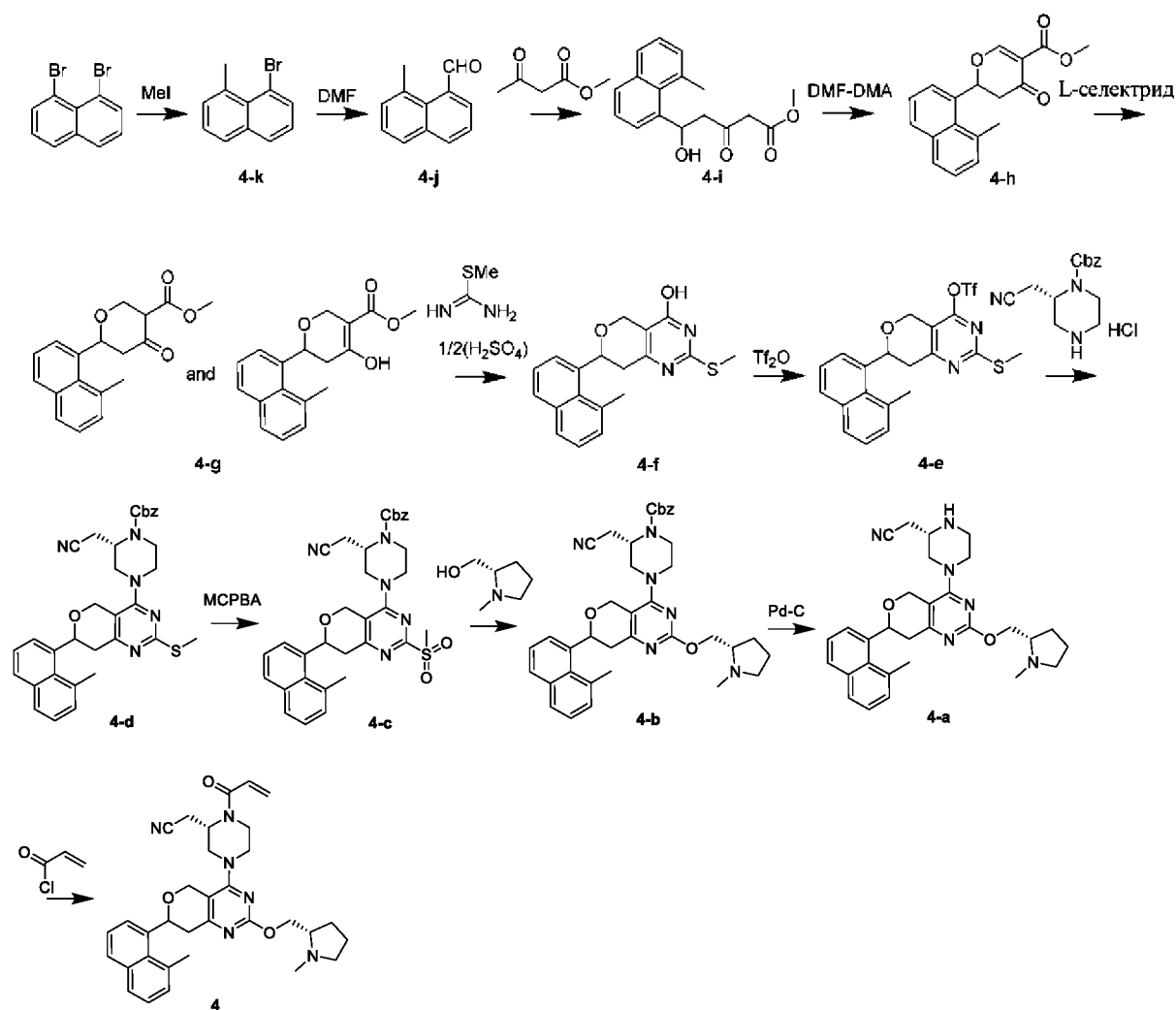
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% ТЕА) = 55/45</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: AD 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% ТЕА) = 40/60</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 5,0 мин.</p> <p>Раствор образца: 170 мг, растворенные в 20 мл метанола</p>
<p>3-1: время удерживания: 0,97 мин; диастереомерный избыток % = 93,5%;</p> <p>3-2: время удерживания: 2,40 мин; диастереомерный избыток % = 99,4%.</p>	

[0926] **3-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 553,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,06 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,57 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 7,38-7,44 (m, 3H), 6,62-6,86 (m, 1H), 6,19 (d, 1H, J = 16,0 Гц), 5,73 (d, 1H, J = 10,4 Гц), 5,51 (dd, 1H, J = 10,4, 4,0 Гц), 5,02 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,64-4,98 (m, 1H), 4,37-4,59 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 3,93-3,06 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 1H), 2,89-3,16 (m, 5H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 1H), 1,21-1,28 (m, 1H).

[0927] **3-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 553,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,07 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,54 (d, 1H, J = 7,2 Гц),

7,37-7,44 (m, 3H), 6,33-6,85 (m, 1H), 6,19 (d, 1H, $J = 16,4$ Гц), 5,74 (d, 1H, $J = 10,4$ Гц), 5,50 (dd, 1H, $J = 10,4, 4,0$ Гц), 4,97 (d, 1H, $J = 14,0$ Гц), 4,61-4,75 (m, 1H), 4,37-4,57 (m, 1H), 4,21-4,34 (m, 2H), 4,14 (d, 1H, $J = 13,6$ Гц), 3,92-4,06 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,27-3,42 (m, 1H), 2,89-3,17 (m, 6H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 1,96-2,12 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,20-1,27 (m, 1H).

[0928] **Пример 4.** Способ синтеза соединения 4



[0929] Синтез соединения 4-k

[0930] Охлаждали раствор соединения 1,8-дибромнафталин (5 г, 17,48 ммоль) в THF (40 мл) до -78°C и в защитной атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 7,5 мл, 18,75 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут и затем добавляли по каплям йодметан (2,2 мл, 35,2 ммоль) при -78°C . После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры

и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в 50 мл насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE) с получением соединения **4-k** (3,28 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H, *J* = 7,0 Гц), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,5 Гц), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, *J* = 8,0 Гц), 3,15 (s, 3H).

[0931] Синтез соединения **4-j**

[0932] Охлаждали раствор соединения **4-k** (3,28 г, 14,84 ммоль) в THF (110 мл) до -78°C; в защитной атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 12 мл, 30 ммоль). После завершения добавления по каплям смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем добавляли по каплям DMF (5,8 мл, 74,55 ммоль) при -78°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов; реакционную смесь гасили с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и затем добавляли к 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/10) с получением соединения **4-j** (1,5 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 171,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,85 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, *J*₁ = 1,2 Гц, *J*₂ = 8 Гц), 7,89 (dd, 1H, *J*₁ = 1,6 Гц, *J*₂ = 7,2 Гц), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,46 (t, 1H, *J* = 8 Гц), 7,42-7,36 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

[0933] Синтез соединения **4-i**

[0934] При комнатной температуре добавляли NaN (60%, 423 мг, 10,58 ммоль) к 10 мл THF. В атмосфере азота добавляли метилацетоацетат (950 мкл, 8,82 ммоль) при комнатной температуре. В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 4,2 мл, 10,5 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C. После завершения добавления смесь

поддерживали при данной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения **4-j** (500 мг, 2,94 ммоль) в THF (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов и затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл \times 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/DCM = 1/10) с получением соединения **4-i** (806 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 309,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,81 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,49 (t, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, $J = 9,6$ Гц), 3,76 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,89 (s, 3H).

[0935] Синтез соединения **4-h**

[0936] Растворяли соединение **4-i** (800 мг, 2,79 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре; в атмосфере азота добавляли при комнатной температуре DMF-DMA (412 мкл, 3,08 ммоль). При комнатной температуре реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут и затем добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (390 мкл, 3,08 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью 200 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **4-h** (870 мг). Неочищенный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 297,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0937] Синтез соединения **4-g**

[0938] При комнатной температуре растворяли соединение **4-h** (770 мг, 2,59 ммоль) в THF (60 мл); при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям раствор борогидрида три-втор-бутиллития в тетрагидрофуране (1 M, 2,6 мл, 2,6 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа; затем реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл) и

экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 4/1) с получением соединения **4-g** (670 мг, выход 86%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 299,2 [M+1]⁺.

[0939] Синтез соединения **4-f**

[0940] При комнатной температуре растворяли соединение **4-g** (670 мг, 2,25 ммоль) в метаноле (50 мл); при 0°C в атмосфере азота последовательно добавляли метилат натрия (608 мг, 11,25 ммоль) и соединение, представляющее собой сульфат 2-метил-2-тиомочевины (563 мг, 2,02 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Регулировали pH реакционной смеси до 5 с помощью 1 М разбавленной хлористоводородной кислоты; твердое вещество осаждали и фильтровали; осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 2) с собиранием твердого вещества, которое высушивали в вакууме с получением неочищенного продукта **4-f** (459 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 339,1 [M+1]⁺.

[0941] Синтез соединения **4-e**

[0942] При комнатной температуре растворяли соединение **4-f** (459 мг, 1,36 ммоль) в DCM (18 мл); на бане с ледяной водой в атмосфере азота последовательно добавляли DIPEA (673 мкл, 4,08 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (343 мкл, 2,04 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/10) с получением соединения **4-e** (432 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 471,1 [M+1]⁺.

[0943] Синтез соединения **4-d**

[0944] При комнатной температуре растворяли соединение **4-e** (430 мг, 0,91 ммоль) в DMF (10 мл) и затем последовательно добавляли DIPEA (453 мкл, 2,75 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (324 мг, 1,1 ммоль). После завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры; реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл × 3) и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **4-d** (470 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 580,3 [M+1]⁺.

[0945] Синтез соединения **4-c**

[0946] При комнатной температуре растворяли соединение **4-d** (200 мг, 0,34 ммоль) в этилацетате (20 мл) и добавляли MCPBA (175 мг, 0,86 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/4) с получением соединения **4-c** (210 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 612,3 [M+1]⁺.

[0947] Синтез соединения **4-b**

[0948] При комнатной температуре растворяли соединение **4-c** (100 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (5 мл) и затем реакционную смесь охлаждали до 0°C; последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (34 мкл, 0,29 ммоль) и t-BuONa (32 мг, 0,33 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии (MeOH/DCM = 1/20) с получением соединения **4-b** (97 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 647,4 [M+1]⁺.

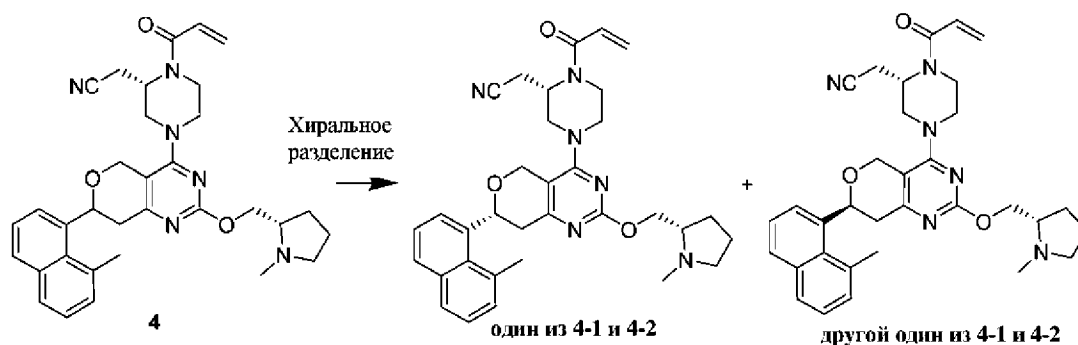
[0949] Синтез соединения **4-a**

[0950] При комнатной температуре растворяли соединение **4-b** (90 мг, 0,14 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 M, 50 мл); реакционную смесь охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли 10% Pd-C (75 мг) и трижды заменяли водородом; реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **4-a** (77 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 513,3 [M+1]⁺.

[0951] Синтез соединения **4**

[0952] При комнатной температуре растворяли соединение **4-a** (77 мг, 0,15 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (75 мкл, 0,45 ммоль) и акрилоилхлорид (25 мкл, 0,23 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **4** (56 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 567,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78-7,65 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,55-6,44 (m, 1H), 6,35-6,27 (m, 1H), 5,95-5,88 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J = 10,4 Гц), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,81-4,59 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,24-2,88 (m, 5H), 2,85 (d, 3H, J = 11,6 Гц), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,08-1,68 (m, 5H).

[0953] Синтез соединений **4-1** и **4-2**



[0954] В соответствии со способом синтезирования соединения **4**, соединение **4** (140 мг) синтезировали и очищали с помощью хирального разделения с получением соединения **4-1** (30 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества и соединения **4-2** (40 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

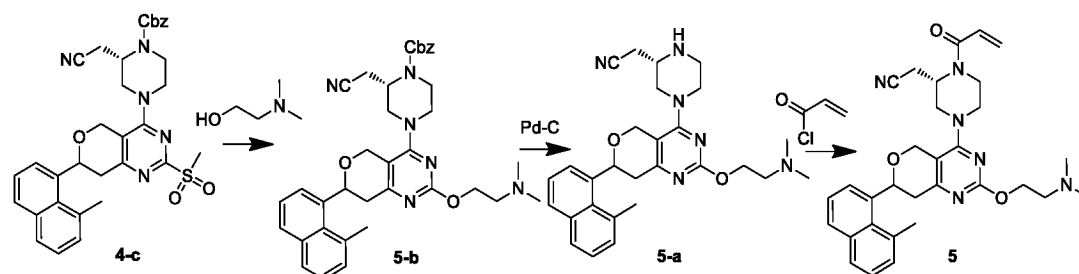
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ-H20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel) 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 45/55 60/40</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA)</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>давление колонки: 100 бар</p> <p>длина волны: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 6 мин.</p>
<p>4-1: время удерживания: 0,97 мин, диастереомерный избыток % = 100,0%;</p>	

4-2: время удерживания: 1,94 мин., диастереомерный избыток % = 98,1%.	
--	--

[0955] **4-1**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 567,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,65-6,50 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 6,01 (dd, *J* = 8,8, 3,6 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,17-4,98 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,71 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, *J* = 10, 6,4 Гц, 1H), 4,03-3,38 (m, 3H), 3,34-3,05 (m, 5H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 1H).

[0956] **4-2**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 567,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,76 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,68-6,52 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 6,01 (dd, *J* = 10,4, 2,8 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 10 Гц, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,04-3,68 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,36-3,00 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 1H).

[0957] **Пример 5**. Способ синтеза соединения **5**



[0958] Синтез соединения **5-b**

[0959] Растворили соединение **4-c** (100 мг, 0,164 ммоль) в толуоле (5 мл); при охлаждении на бане с ледяной водой последовательно добавляли 2-диметиламиноэтанол (29 мкл, 0,29 ммоль) и *t*-BuONa (32 мг, 0,33 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **5-b**

(100 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 621,4 [M+1]⁺.

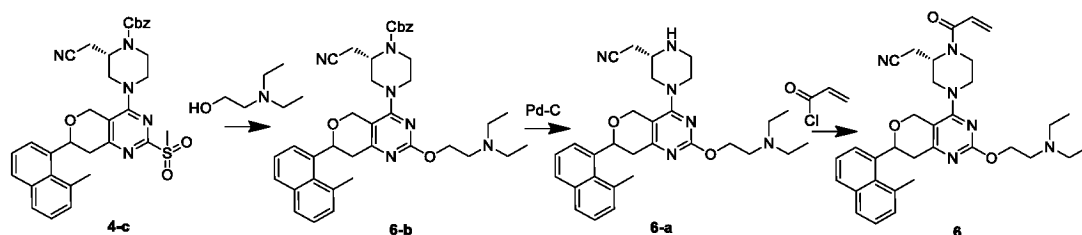
[0960] Синтез соединения **5-a**

[0961] Растворяли соединение **5-b** (100 мг, 0,161 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 50 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd-C (75 мг). После замены водородом три раза реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-a** (80 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 487,3 [M+1]⁺.

[0962] Синтез соединения **5**

[0963] При комнатной температуре растворяли соединение **5-a** (80 мг, 0,165 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (82 мкл, 0,495 ммоль) и акрилоилхлорид (30 мкл, 0,25 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 10%) с получением соединения **5** (55 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 541,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,88-7,65 (m, 3H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,38-7,12 (m, 2H), 6,68-6,25 (m, 2H), 6,05-5,66 (m, 2H), 5,44-4,54 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,05-3,79 (m, 2H), 3,77-3,33 (m, 3H), 3,29-2,99 (m, 4H), 2,91 (d, 3H, J = 12,4 Гц), 2,83-2,56 (m, 3H), 2,36 (s, 6H).

[0964] **Пример 6.** Способ синтеза соединения **6**



[0965] Синтез соединения **6-b**

[0966] Растворяли соединение **4-c** (62 мг, 0,10 ммоль) в толуоле (5 мл); при охлаждении на бане с ледяной водой последовательно добавляли 2-диэтиламиноэтанол (24 мкл, 0,18 ммоль) и t-BuONa (20 мг, 0,20 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **6-b** (65 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 649,4 [M+1]⁺.

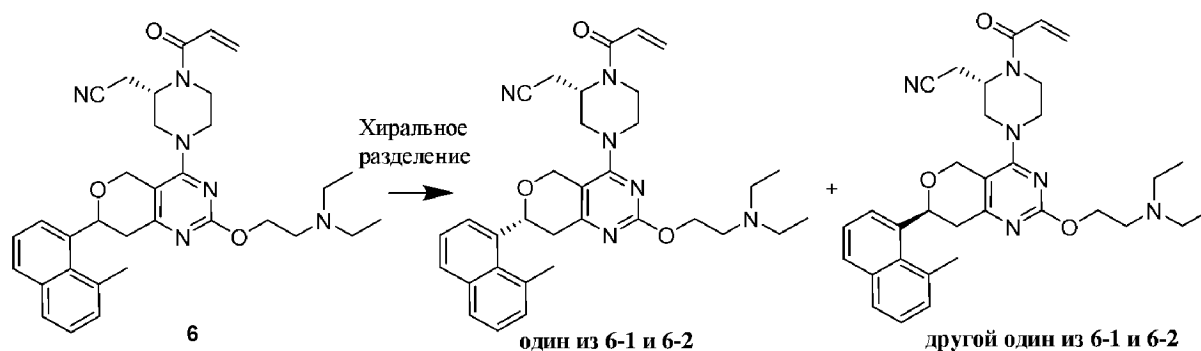
[0967] Синтез соединения **6-a**

[0968] Растворяли соединение **6-b** (65 мг, 0,1 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 50 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (30 мг). После замены водородом три раза реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **6-a** (51 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 515,3 [M+1]⁺.

[0969] Синтез соединения **6**

[0970] При комнатной температуре растворяли соединение **6-a** (51 мг, 0,10 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (82 мкл, 0,50 ммоль) и акрилоилхлорид (13,6 мг, 0,15 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **6** (50 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85-7,71 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,67-6,47 (m, 1H), 6,42-6,24 (m, 1H), 6,17-5,95 (m, 1H), 5,85-5,66 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,89-4,66 (m, 4H), 4,08-3,85 (m, 2H), 3,80-3,53 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,12-2,97 (m, 6H), 2,92 (d, 3H, J = 12,8 Гц), 2,85-2,62 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 6H).

[0971] Синтез соединений **6-1** и **6-2**



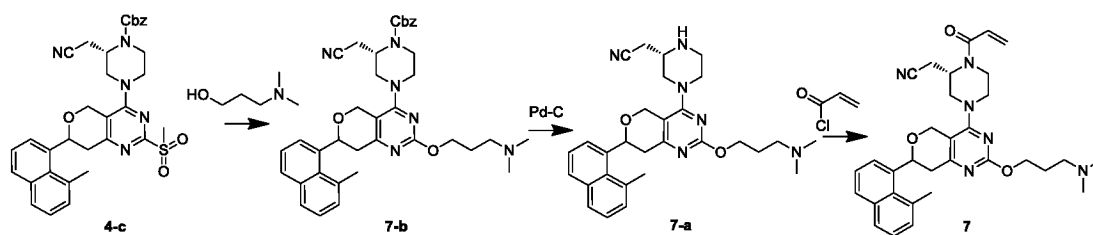
[0972] Подвергали хиральному разделению соединение **6** (40 мг, 0,07 ммоль) с получением соединения **6-1** (12 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества и соединения **6-2** (11 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35</p> <p>противодавление: 120 бар</p> <p>скорость потока: 1,0 мл/мин.</p>	<p>оборудование: SFC-80 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H 20 × 250 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35</p> <p>скорость потока: 80 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p>
<p>6-1: время удерживания: 1,22, диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>6-2: время удерживания: 2,67, диастереомерный избыток % = 96,7%.</p>	

[0973] **6-1**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (d, 1H, J = 8 Гц), 7,75 (t, 2H, J = 7 Гц), 7,45 (t, 1H, J = 8 Гц), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,63-6,49 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 17 Гц), 6,00 (dd, 1H, J₁ = 4 Гц, J₂ = 9,5 Гц), 5,81 (d, 1H, J = 11 Гц), 5,17-4,92 (m, 1H), 4,86 (d, 1H, J = 14 Гц), 4,71 (d, 1H, J = 14 Гц), 4,39 (t, 2H, J = 6,5 Гц), 4,11-3,78 (m, 2H), 3,70 (d, 1H, J = 12 Гц), 3,53-3,33 (m, 1H), 3,25 (dt, 2H, J₁ = 3,5 Гц, J₂ = 18,5 Гц), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J = 6,5 Гц), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,63 (q, 4H, J = 6,5 Гц), 1,06 (t, 6H, J = 7 Гц).

[0974] **6-2**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,79 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 8 Гц), 7,49 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,65-6,48 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 16,5 Гц), 5,99 (dd, 1H, J₁ = 3,5 Гц, J₂ = 10,5 Гц), 5,82 (d, 1H, J = 10,5 Гц), 4,99 (d, 2H, J = 13,5 Гц), 4,78 (d, 1H, J = 14 Гц), 4,73-4,45 (m, 1H), 4,38 (t, 2H, J = 6,5 Гц), 3,96 (d, 1H, J = 14 Гц), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,75-3,57 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H, J₁ = 3 Гц, J₂ = 18,5 Гц), 3,15-2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,86 (t, 2H, J = 6,5 Гц), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,62 (q, 4H, J = 7 Гц), 1,05 (t, 6H, J = 7 Гц).

[0975] **Пример 7**. Способ синтеза соединения 7



[0976] Синтез соединения **7-b**

[0977] Растворяли соединение **4-c** (62 мг, 0,10 ммоль) в толуоле (5 мл); при охлаждении на бане с ледяной водой последовательно добавляли 3-диметиламино-1-пропанол (21 мкл, 0,18 ммоль) и t-BuONa (20 мг, 0,20 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа, нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 20 часов и затем медленно нагревали до 100°C и перемешивали в течение приблизительно 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **7-b** (38 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 635,4 [M+1]⁺.

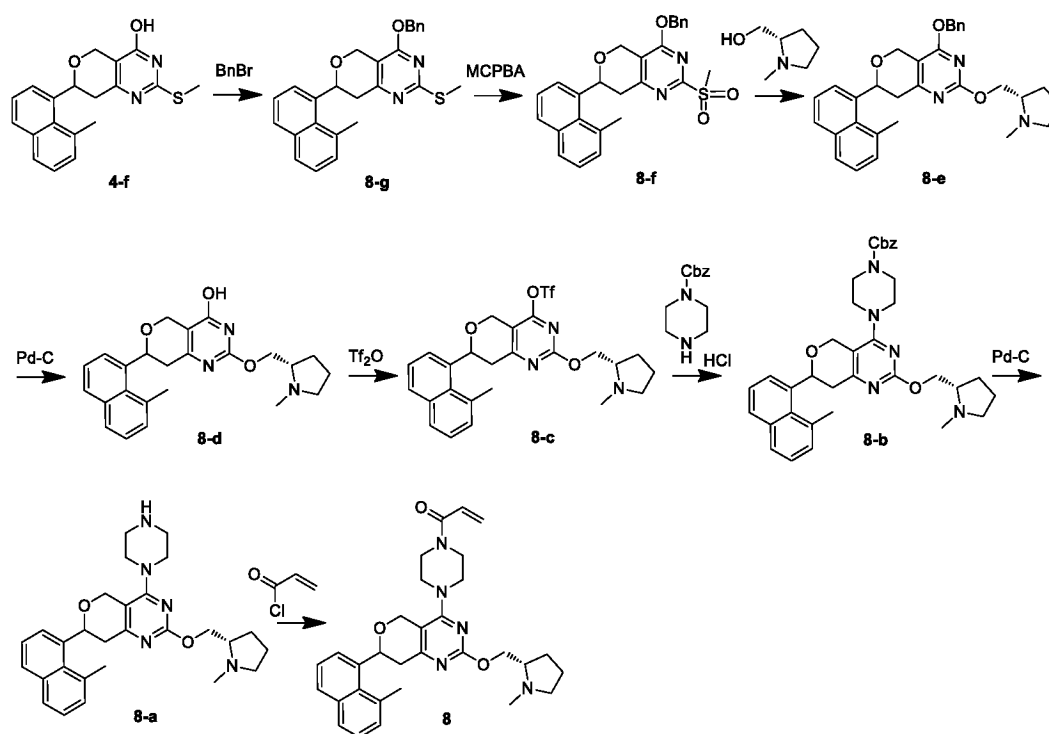
[0978] Синтез соединения **7-a**

[0979] Растворяли соединение **7-b** (38 мг, 0,06 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 20 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (20 мг). После замены водородом три раза реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа; реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **7-a** (35 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 501,3 [M+1]⁺.

[0980] Синтез соединения **7**

[0981] Растворяли соединение **7-a** (35 мг, 0,07 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (58 мкл, 0,35 ммоль) и акрилоилхлорид (10 мг, 0,11 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **7** (15 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,59 (m, 3H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 6,63-6,48 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 15,6 Гц), 6,19-6,05 (m, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 5,82 (d, 1H, J = 10,4 Гц), 5,59-5,51 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,89-4,62 (m, 2H), 4,42-4,23 (m, 2H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,19-3,00 (m, 5H), 2,77-2,60 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,13-2,02 (m, 2H).

[0982] **Пример 8.** Способ синтеза соединения **8**

[0983] Синтез соединения **8-g**

[0984] При комнатной температуре растворяли соединение **4-f** (338 мг, 1,0 ммоль) в DMF (10 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) и бензилбромид (132 мкл, 1,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 2/1) с получением соединения (смеси) **8-g** (211 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 429,2 [M+1]⁺.

[0985] Синтез соединения **8-f**

[0986] Растворяли соединение **8-g** (211 мг, 0,49 ммоль) в этилацетате (20 мл) и добавляли MCPBA (250 мг, 1,23 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный

продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **8-f** (138 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 461,0 [M+1]⁺.

[0987] Синтез соединения **8-e**

[0988] Растворяли соединение **8-f** (138 мг, 0,3 ммоль) в толуоле (10 мл); на бане с ледяной водой последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (65 мкл, 0,54 ммоль) и t-BuONa (58 мг, 0,6 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **8-e** (105 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 496,3 [M+1]⁺.

[0989] Синтез соединения **8-d**

[0990] Растворяли соединение **8-e** (105 мг, 0,212 ммоль) в метаноле (30 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (50 мг). После замены водородом три раза реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов; затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **8-d** (91 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 406,1 [M+1]⁺.

[0991] Синтез соединения **8-c**

[0992] Растворяли соединение **8-d** (91 мг, 0,225 ммоль) в DCM (10 мл); в атмосфере азота на бане с ледяной водой последовательно добавляли DIPEA (111 мкл, 0,68 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (57 мкл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 1 часа и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт

разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **8-с** (68 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 538,2 [M+1]⁺.

[0993] Синтез соединения **8-b**

[0994] При комнатной температуре растворяли соединение **8-с** (66 мг, 0,123 ммоль) в DMF (5 мл) и последовательно добавляли DIPEA (61 мкл, 0,37 ммоль) и гидрохлорид 1-Cbz-пиперазина (38 мг, 0,15 ммоль). В защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 3) и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **8-b** (62 мг, выход 83) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 608,2 [M+1]⁺.

[0995] Синтез соединения **8-a**

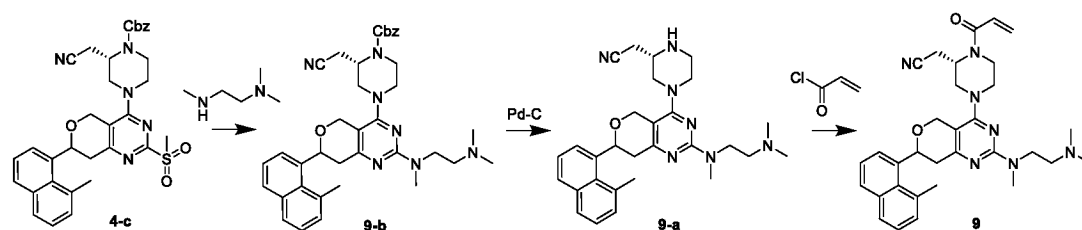
[0996] Растворяли соединение **8-b** (62 мг, 0,102 ммоль) в метаноле (20 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (30 мг). После замены водородом три раза реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **8-a** (45 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 474,3 [M+1]⁺.

[0997] Синтез соединения **8**

[0998] При комнатной температуре растворяли соединение **8-a** (45 мг, 0,095 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (79 мкл, 0,48 ммоль) и акрилоилхлорид (13 мг, 0,143 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт подвергали PREP-TLC (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **8** (28 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 528,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89-7,64 (m, 3H), 7,53-7,40 (m, 1H), 7,40-7,16 (m, 2H), 6,65-6,45 (m, 1H), 6,40-6,21 (m, 1H), 6,02-5,89 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,74-4,60 (m, 1H), 4,45-4,26 (m, 1H), 4,22-4,05 (m, 1H), 3,93-3,17 (m, 10H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H).

[0999] **Пример 9.** Способ синтеза соединения **9**



[1000] Синтез соединения **9-b**

[1001] При комнатной температуре растворяли соединение **4-c** (61 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (5 мл) и затем добавляли N,N-диметил-N'-метилэтилендиамин (255 мкл, 2 ммоль). В атмосфере азота реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 24 часов и затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **9-b** (49 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 634,4 [M+1]⁺.

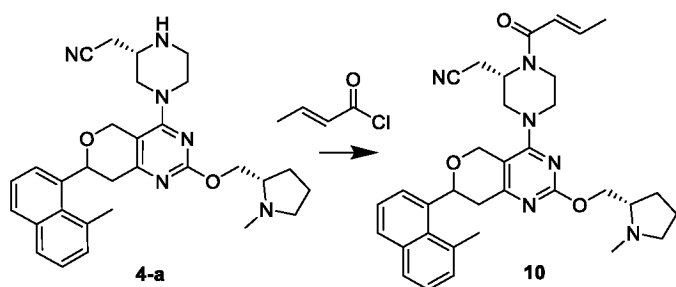
[1002] Синтез соединения **9-a**

[1003] Растворяли соединение **9-b** (69 мг, 0,11 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 50 мл), охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (50 мг). После замены водородом три раза реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **9-a** (50 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 500,5 [M+1]⁺.

[1004] Синтез соединения **9**

[1005] При комнатной температуре растворяли соединение **9-a** (50 мг, 0,1 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (83 мкл, 0,5 ммоль) и акрилоилхлорид (15 мг, 0,15 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **9** (27 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 554,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,69 (m, 3H), 7,55-7,42 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,67-6,45 (m, 1H), 6,37 (d, 1H, *J* = 16,8 Гц), 5,96 (d, 1H, *J* = 7,2 Гц), 5,80 (d, 1H, *J* = 10,4 Гц), 5,20-4,39 (m, 3H), 3,89 (d, 1H, *J* = 13,2 Гц), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,44-3,25 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,14-1,83 (m, 4H).

[1006] **Пример 10.** Способ синтеза соединения **10**



[1007] Синтез соединения **4-a**

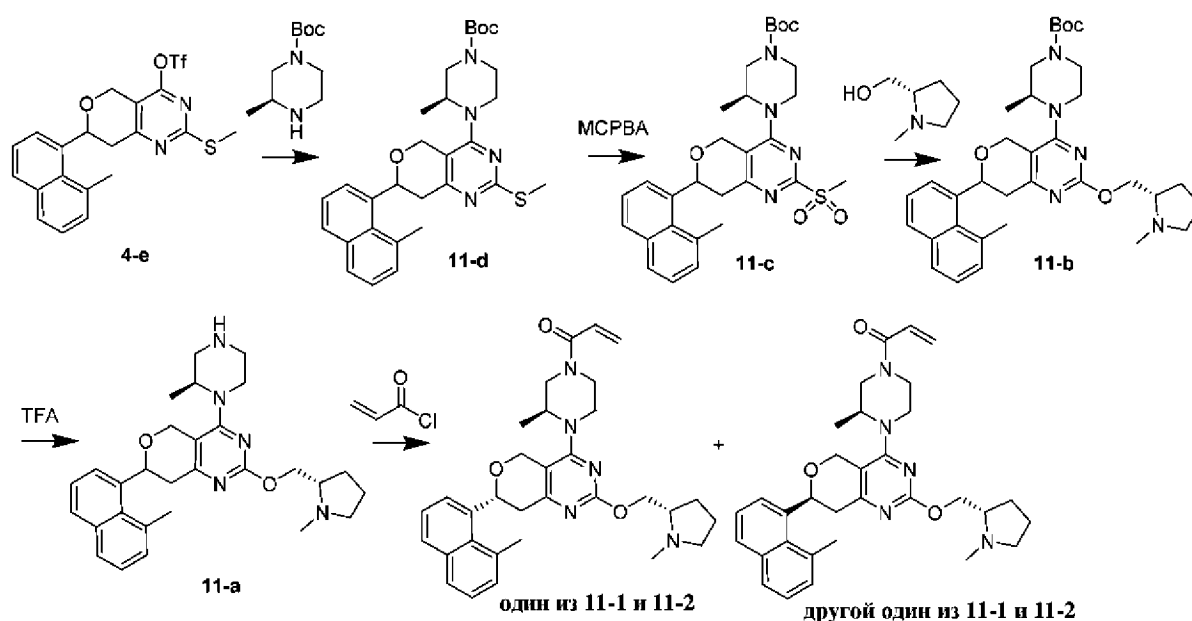
[1008] Соединение **4-a** (61 мг) получали в соответствии со способом синтеза соединения **4**.

[1009] Синтез соединения **10**

[1010] При комнатной температуре растворяли соединение **4-a** (61 мг, 0,12 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (99 мкл, 0,6 ммоль) и 2-бутеноилхлорид (17 мкл, 0,18 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **10** (55 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 581,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,68 (m, 3H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 1H), 6,30-6,18 (m, 1H), 6,04-5,88 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 1H), 4,89-4,57 (m, 2H), 4,44-4,29 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,02-3,76 (m, 2H), 3,75-3,54 (m, 1H), 3,51-3,34 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 3H), 2,99-2,82 (m, 4H), 2,81-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,13 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H).

[1011] **Пример 11.** Способ синтеза соединений **11-1** и **11-2**



[1012] Синтез соединения **11-d**

[1013] При комнатной температуре в раствор **4-e** (220 мг, 0,47 ммоль) и (S)-4-N-трет-бутоксикарбонил-2-метилпиперазина (112 мг, 0,56 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (121 мг, 0,94 ммоль). Температуру реакции повышали до 100°C и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA:PE = от 0: 100

до 30:70) с получением соединения **11-d** (173 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 521,3 [M+H]⁺.

[1014] Синтез соединения **11-c**

[1015] На ледяной бане в раствор **11-d** (173 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 85% раствор м-хлорпероксибензойной кислоты (169 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA:PE = от 0:100 до 50:50) с получением соединения **11-c** (154 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 553,2 [M+H]⁺.

[1016] Синтез соединения **11-b**

[1017] При комнатной температуре в раствор **11-c** (154 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли соответственно раствор N-метил-L-пролинола (48 мг, 0,42 ммоль) в толуоле (4 мл) и трет-бутоксид натрия (53 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM:MeOH = 10:1) с получением соединения **11-b** (120 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 588,3 [M+H]⁺.

[1018] Синтез соединения **11-a**

[1019] При комнатной температуре в раствор **11-b** (120 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением соединения **11-a** (70 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 488,0 [M+H]⁺.

[1020] Синтез соединений **11-1** и **11-2**

[1021] На ледяной бане в раствор **11-а** (70 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл) соответственно добавляли акрилоилхлорид (19 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (36 мг, 0,28 ммоль). Температуру реакции повышали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт подвергали хиральному разделению с получением соединения **11-1** (25 мг, 32%) в виде белого твердого вещества и **11-2** (20 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

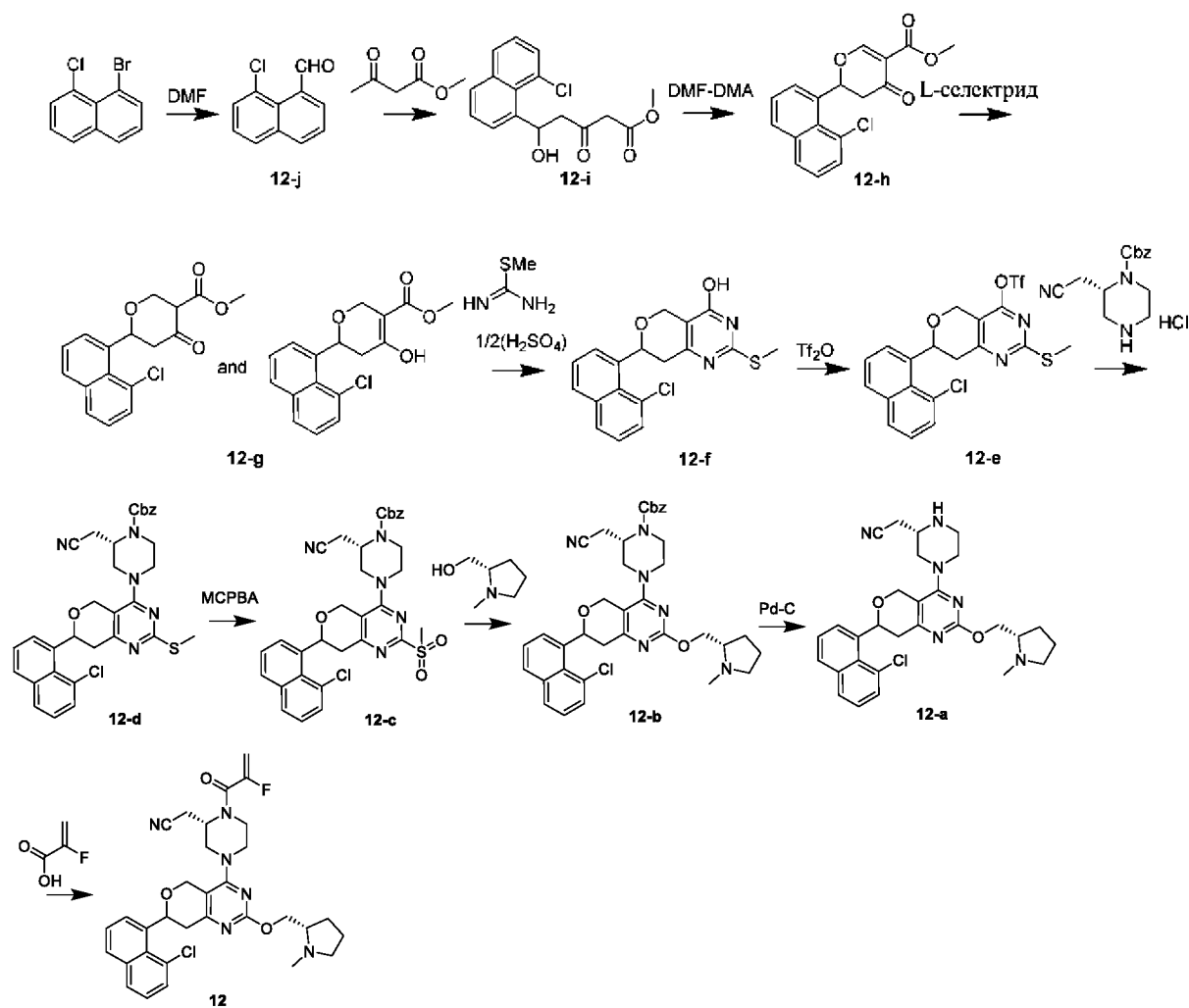
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 4,6 × 100 мм, 5 мкм (REGIS)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны обнаружения: 254 нм</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 20 × 250 мм, 10 мкм (REGIS)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 1:1 (0,1% TEA)) = 40/60</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>давление колонки: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 7,5 мин.</p> <p>Раствор образца: 70 мг, растворенные в 20 мл метанола</p>
<p>11-1: время удерживания: 3,26; диастереомерный избыток % = 100%</p>	

11-2: время удерживания: 4,16; диастереомерный избыток % = 98,6%	
---	--

[1022] **11-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 542,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 7,78 (dd, $J = 8, 2$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,39 (dd, $J = 17, 2$ Гц, 1H), 6,00 (dd, $J = 10, 3,5$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,43-4,16 (m, 3H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,77-3,57 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 3H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 4H).

[1023] **11-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 542,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (dd, $J = 17, 8$ Гц, 2H), 7,78 (dd, $J = 7, 2$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,39 (dd, $J = 17, 1,5$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J = 14$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 5H).

[1024] **Пример 12.** Способ синтеза соединения **12**



[1025] Синтез соединения 12-j

[1026] Растворяли соединение, представляющее собой 1-бром-8-хлорнафталин (500 мг, 2,07 ммоль), в THF (20 мл), охлаждали до -78°C и добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 1,66 мл, 4,14 ммоль) в защитной атмосфере азота. После завершения добавления по каплям смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем добавляли по каплям DMF (800 мкл, 10,35 ммоль) при -78°C . После завершения добавления реакцию перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов; реакцию гасили с помощью 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/10) с

получением соединения **12-j** (330 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 191,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,31 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц), 7,92 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц), 7,86 (1H, $J = 8,4$ Гц), 7,70 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,6$ Гц), 7,59 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,47 (t, 1H, $J = 8$ Гц).

[1027] Синтез соединения **12-i**

[1028] При комнатной температуре добавляли NaH (60%, 242 мг, 6,05 ммоль) к 6 мл THF. Затем в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли метилацетоацетат (543 мкл, 5,04 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 2,4 мл, 6,05 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C. После завершения добавления смесь поддерживали при данной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения **12-j** (320 мг, 1,68 ммоль) в THF (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов; затем реакцию гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/DCM = 1/10) с получением соединения **12-i** (510 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,06 (d, 1H, $J = 6,4$ Гц), 7,79 (d, 2H, $J = 8$ Гц), 7,58 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 7,53 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 6,91 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,36 (dd, 1H, $J_1 = 18$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 3,24 (d, 1H, $J = 3,6$ Гц), 2,85-2,75 (m, 1H).

[1029] Синтез соединения **12-h**

[1030] При комнатной температуре растворяли соединение **12-i** (510 мг, 1,66 ммоль) в DCM (18 мл) и затем в атмосфере азота добавляли DMF-DMA (245 мкл, 1,83 ммоль) при комнатной температуре. При комнатной температуре реакцию перемешивали в течение 45 минут и затем добавляли VF₃•Et₂O (232 мкл, 1,83 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно

промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и насыщенный соевым раствором (100 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **12-h** (520 мг). Неочищенный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 317,1 $[\text{M}+1]^+$.

[1031] Синтез соединения **12-g**

[1032] При комнатной температуре растворяли соединение **12-h** (520 мг, 1,64 ммоль) в THF (20 мл); затем при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям борогидрид три-втор-бутиллития (1 M, 1,64 мл, 1,64 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа; затем реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 4/1) с получением соединения **12-g** (338 мг, выход 65%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 319,0 $[\text{M}+1]^+$.

[1033] Синтез соединения **12-f**

[1034] При комнатной температуре растворяли соединение **12-g** (338 мг, 1,06 ммоль) в метаноле (20 мл); при 0°C в атмосфере азота последовательно добавляли метилат натрия (286 мг, 5,3 ммоль) и соединение, представляющее собой сульфат 2-метил-2-тиомочевины (265 мг, 0,954 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Регулировали pH реакционной смеси до 5 с помощью 1 н. разбавленной хлористоводородной кислоты; твердое вещество осаждали и фильтровали; осадок на фильтре промывали водой (5 мл \times 2) для сбора твердого вещества, которое высушивали в вакууме с получением неочищенного продукта **12-f** (313 мг) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 359,1 $[\text{M}+1]^+$.

[1035] Синтез соединения **12-e**

[1036] При комнатной температуре растворяли соединение **12-f** (313 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл); затем на бане с ледяной водой в атмосфере азота последовательно добавляли DIPEA (431 мкл, 2,61 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (219 мкл, 1,31 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/10) с получением соединения **12-e** (83 мг, выход для двух стадий 16%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 491,0 [M+1]⁺.

[1037] Синтез соединения **12-d**

[1038] При комнатной температуре растворяли соединение **12-e** (83 мг, 0,169 ммоль) в DMF (10 мл) и затем последовательно добавляли DIPEA (84 мкл, 0,507 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (59,9 мг, 0,203 ммоль). После завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры; реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3) и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **12-d** (101 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 600,2 [M+1]⁺.

[1039] Синтез соединения **12-c**

[1040] При комнатной температуре растворяли соединение **12-d** (101 мг, 0,168 ммоль) в этилацетате (10 мл) и затем добавляли при комнатной температуре MCPBA (85%, 88,4 мг, 0,437 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/4) с получением соединения **12-с** (88 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 632,1 [M+1]⁺.

[1041] Синтез соединения **12-b**

[1042] При комнатной температуре растворяли соединение **12-с** (88 мг, 0,139 ммоль) в толуоле (10 мл) и затем реакционную смесь охлаждали до 0°C; последовательно добавляли N-метилпролинол (29 мкл, 0,243 ммоль) и t-BuONa (27 мг, 0,278 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **12-b** (78 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 667,3 [M+1]⁺;

[1043] Синтез соединения **12-a**

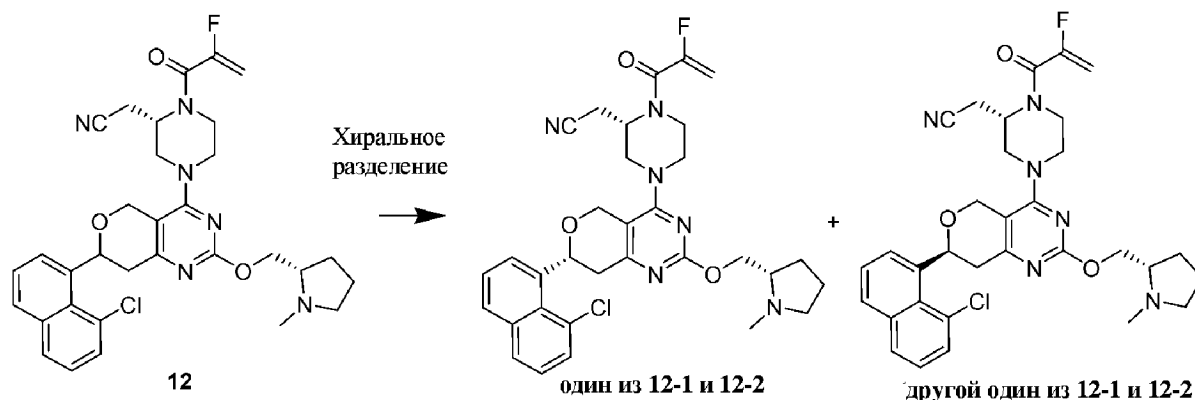
[1044] При комнатной температуре растворяли соединение **12-b** (72 мг, 0,108 ммоль) в метаноле (50 мл); затем реакционную смесь охлаждали до -78°C, дважды заменяли азотом и затем добавляли Pd/C (150 мг) и ZnBr₂ (24,3 мг, 0,108 ммоль) и трижды заменяли водородом; реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1: 4) с получением соединения **12-a** (20 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 533,0 [M+1]⁺.

[1045] Синтез соединения **12**

[1046] При комнатной температуре растворяли соединение, представляющее собой 2-фторакриловую кислоту (5,1 мг, 0,0563 ммоль), в DMF (2 мл); затем при 0°C последовательно добавляли NATU (25,6 мг, 0,0675 ммоль) и DIPEA (18,6 мкл, 0,113 ммоль); после завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь

перемешивали при 0°C в течение 20 минут и затем добавляли в вышеуказанную реакционную смесь раствор соединения **12-а** (20 мг, 0,0375 ммоль) в DMF (3 мл), который нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью PREP-TLC (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **12** (6 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 605,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99-7,93 (m, 1H), 7,83 (t, 2H, *J* = 8,8 Гц), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,6 Гц), 6,55-6,44 (m, 1H), 5,51-5,31 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, *J* = 16,8 Гц), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,82 (dd, 1H, *J*₁ = 2,4 Гц, *J*₂ = 13,6 Гц), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 4,00 (d, 1H, *J* = 14 Гц), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,66-3,36 (m, 2H), 3,31-3,16 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,96-2,69 (m, 4H), 2,59 (d, 3H, *J* = 18 Гц), 2,52-2,34 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 0,93-0,76 (m, 2H).

[1047] Синтез соединений **12-1** и **12-2**



[1048] Свежеполученное соединение **12** (260 мг, 0,43 ммоль) подвергли хиральному разделению с получением соединения **12-1** (76 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества и соединения **12-2** (67 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального анализа	Условия хирального получения
оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)	оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)

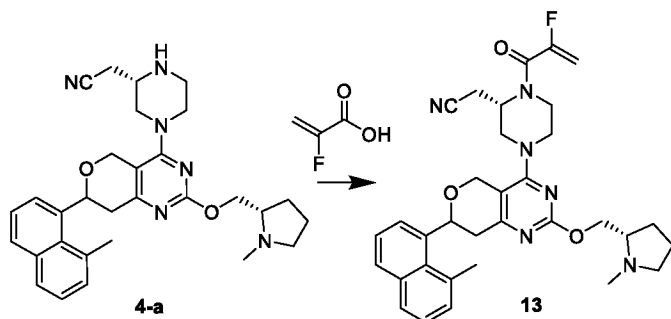
<p>хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>хроматографическая колонка: OJ 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/МЕОН (0,1% ТЕА) = 40/60</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 6,0 мин.</p>
<p>12-1: время удерживания: 1,36 мин.; диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>12-2: время удерживания: 2,77 мин.; диастереомерный избыток % = 97,5%.</p>	

[1049] **12-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 605,3 [M+1]⁺; ¹HNMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,83 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,47 (dd, 1H, J₁ = 10,8 Гц, J₂ = 3,2 Гц), 5,42 (d, 1H, J = 49,2 Гц), 5,26 (dd, 1H, J₁ = 3,6 Гц, J₂ = 16,8 Гц), 5,05-4,76 (m, 1H), 4,97 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,84 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,36 (dd, 1H, J₁ = 4,8 Гц, J₂ = 10,4 Гц), 4,17 (dd, 1H, J₁ = 6,8 Гц, J₂ = 10,8 Гц), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, J = 10 Гц), 3,59 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 17,6 Гц), 3,50-3,15 (m, 3H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 4H).

[1050] **12-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 605,2 [M+1]⁺; ¹HNMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,83 (t, 2H, J = 9,2 Гц), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,52 (dd, 1H, J₁ = 3,2 Гц, J₂ = 10,8 Гц), 5,42 (d, 1H, J = 47,2 Гц), 5,25 (dd, 1H, J₁ = 3,6 Гц, J₂ = 16,4 Гц), 4,99 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,82 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 5,05-4,72 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H, J₁ = 4,8 Гц, J₂ = 10,4 Гц), 4,15 (dd, 1H, J₁ = 6,8 Гц, J₂ = 10,8 Гц), 3,98 (d, 1H, J = 14 Гц), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 18,4 Гц), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,54-3,41 (m,

1H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,90-1,66 (m, 4H).

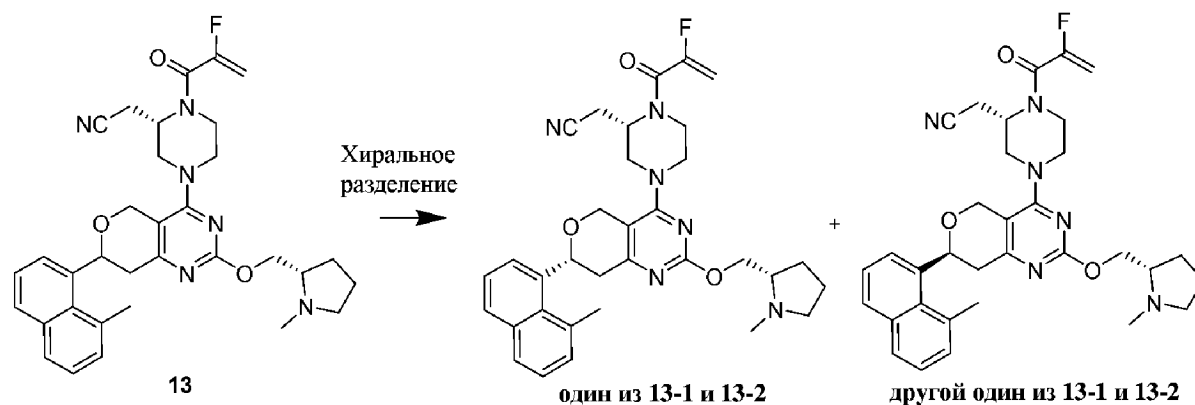
[1051] **Пример 13.** Способ синтеза соединения **13**



[1052] Синтез соединения **13**

[1053] При комнатной температуре в раствор **4-a** (240 мг, 0,47 ммоль) в DMF (5 мл) соответственно добавляли HATU (356 мг, 0,94 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,40 ммоль) и 2-фторакриловую кислоту (63,2 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем добавления воды и фильтровали; осадок на фильтре промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением продукта **13** (220 мг, 80%) в виде белого пенистого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 585,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78-7,83 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,00-6,07 (m, 1H), 5,19-5,25 (m, 1H), 4,89-4,97 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 2H), 4,54-4,60 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 1H), 3,04 (d, 3H, J = 4,4 Гц), 2,96-3,37 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H), 2,07-2,24 (m, 2H).

[1054] Синтез соединений **13-1** и **13-2**



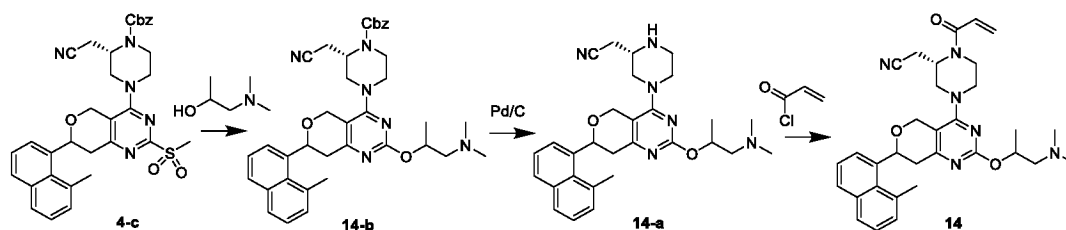
[1055] Соединение **13** (200 мг, 0,34 ммоль) очищали путем хирального разделения с получением соединения **13-1** (70 мг, 35%) в виде белого твердого вещества и соединения **13-2** (71 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/[MeOH:CAN = от 1:1 (0,1% TEA)] = 60/40</p> <p>скорость потока: 100 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 4,0 мин.</p>
<p>13-1: время удерживания: 1,17 мин.; диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>13-2: время удерживания: 2,76 мин.; диастереомерный избыток % = 99,4%.</p>	

[1056] **13-1**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 585,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (d, 1H, *J* = 8,4 Гц), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,0 Гц), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,00 (dd, 1H, *J* = 9,6, 4,0 Гц), 5,41 (d, 1H, *J* = 46,8 Гц), 5,25 (dd, 1H, *J* = 16,8, 3,6 Гц), 4,84 (d, 1H, *J* = 14,0 Гц), 4,69 (d, 1H, *J* = 14,0 Гц), 4,51-5,08 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H, *J* = 10,4, 5,2 Гц), 4,19 (dd, 1H, *J* = 10,4, 6,4 Гц), 3,81-4,15 (m, 2H), 3,69 (d, 1H, *J* = 11,2 Гц), 2,97-3,31 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,68-1,89 (m, 4H).

[1057] **13-2**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 585,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82-7,84 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2,0 Гц), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,6 Гц), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,00 (dd, 1H, *J* = 10,4, 3,2 Гц), 5,48 (d, 1H, *J* = 47,2 Гц), 5,25 (dd, 1H, *J* = 16,8, 3,6 Гц), 4,97 (d, 1H, *J* = 13,6 Гц), 4,76 (d, 1H, *J* = 13,6 Гц), 4,52-5,05 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H, *J* = 10,8, 4,8 Гц), 4,21 (dd, 1H, *J* = 10,8, 6,0 Гц), 3,98 (d, 1H, *J* = 14,8 Гц), 3,91 (d, 1H, *J* = 12,8 Гц), 3,37-3,78 (m, 2H), 2,97-3,31 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,69-2,84 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 4H).

[1058] **Пример 14**. Способ синтеза соединения **14**



[1059] Синтез соединения **14-b**

[1060] Растворили соединение **4-c** (100 мг, 0,164 ммоль) в толуоле (10 мл); на ледяной бане добавляли N,N-диметил-изопропаноламин (33,7 мг, 0,327 ммоль) и трет-бутоксид натрия (31,4 мг, 0,327 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут, и при контроле с помощью TLC показали, что реакция не была завершена; затем добавляли N,N-диметил-изопропаноламин (33,7 мг, 0,327 ммоль) и трет-бутоксид натрия (31,4 мг, 0,327 ммоль); смесь непрерывно перемешивали в течение 30 минут, и при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; продукт концентрировали и помещали в колонку (biotage, 12 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 8%) с получением **14-b** (82 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 635,3 [M+H]⁺.

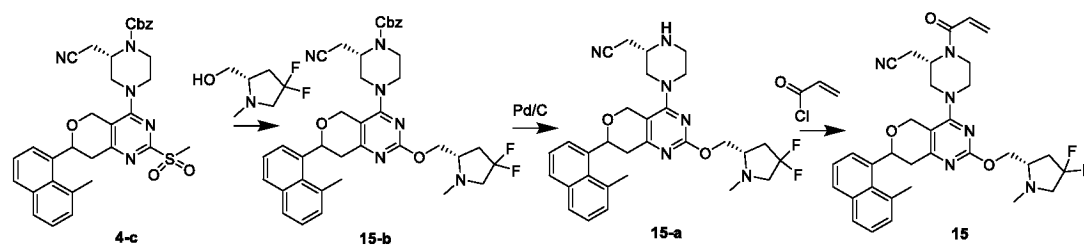
[1061] Синтез соединения **14-a**

[1062] Растворили **14-b** (82 мг, 0,129 ммоль) в метаноле (10 мл) и этилацетате (10 мл), добавляли 10% палладия на угле (80 мг), трижды заменяли водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением **14-a** (53 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 501,3 [M+H]⁺.

[1063] Синтез соединения **14**

[1064] Растворили **14-a** (53 мг, 0,106 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и последовательно добавляли акрилоилхлорид (14,3 мг, 0,159 ммоль) и DIPEA (41 мг, 0,318 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **14** (44 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 6,51-6,63 (m, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 5,96-6,02 (m, 1H), 5,79-5,85 (m, 1H), 5,41-5,52 (m, 1H), 4,94-5,03 (m, 1H), 4,68-4,90 (m, 1H), 3,84-4,02 (m, 1H), 3,48-3,75 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,97-3,17 (m, 2H), 2,93 (d, 3H, J = 12,4 Гц), 2,68-2,87 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 1,96-2,33 (m, 5H), 1,33-1,38 (m, 3H).

[1065] **Пример 15.** Способ синтеза соединения **15**



[1066] Синтез соединения **15-b**

[1067] Растворили **4-c** (100 мг, 0,164 ммоль) в толуоле (10 мл); на ледяной бане добавляли S-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-метанол (49,4 мг, 0,327 ммоль) и трет-

бутоксид натрия (31,4 мг, 0,327 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакцию смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 40 г, силикагель, UV254, EA:PE = от 0 до 100%) с получением **15-b** (97 мг, 87%) в виде бесцветной смолы. LC-MS (ESI): масса/заряд = 683,3 [M+H]⁺.

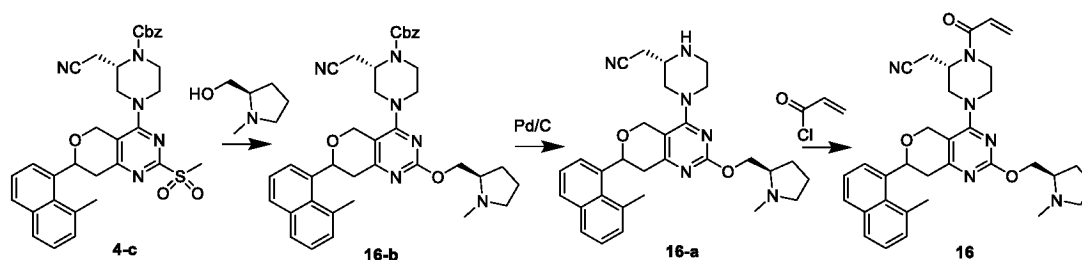
[1068] Синтез соединения **15-a**

[1069] Растворяли **15-b** (97 мг, 0,142 ммоль) в этилацетате (10 мл) и метаноле (10 мл), добавляли 10% палладия на угле (97 мг), трижды заменяли водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; продукт фильтровали через диатомит и подвергали ротационному выпариванию с получением **15-a** (70 мг, 90%) в виде твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 549,0 [M+H]⁺.

[1070] Синтез соединения **15**

[1071] Растворяли **15-a** (70 мг, 0,128 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и последовательно добавляли акрилоилхлорид (17,2 мг, 0,192 ммоль) и DIPEA (82,4 мг, 0,639 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакцию смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 12 г, силикагель, UV254, EA:PE = от 0 до 100%) с получением **15** (51 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 603,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,73-7,86 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 6,51-6,62 (m, 1H), 6,36-6,43 (m, 1H), 5,96-6,03 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,92-5,07 (m, 1H), 4,67-4,89 (m, 2H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,36-3,57 (m, 2H), 2,89-3,18 (m, 8H), 2,61-2,85 (m, 3H), 2,43-2,59 (m, 4H), 2,18-2,39 (m, 1H).

[1072] **Пример 16.** Способ синтеза соединения **16**



[1073] Синтез соединения **16-b**

[1074] Растворили **4-c** (100 мг, 0,164 ммоль) в толуоле (10 мл); на ледяной бане добавляли *N*-метил-*D*-пролинол (37,6 мг, 0,327 ммоль) и трет-бутоксид натрия (31,4 мг, 0,327 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (ISCO, 12 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 7%) с получением **16-b** (92 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 647,3 [M+H]⁺.

[1075] Синтез соединения **16-a**

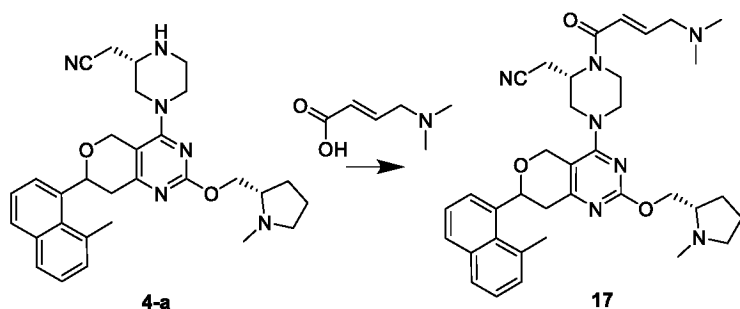
[1076] Растворили **16-b** (92 мг, 0,142 ммоль) в этилацетате (10 мл) и метаноле (10 мл), добавляли 10% палладия на угле (90 мг), трижды заменяли водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; продукт фильтровали через диатомит и подвергали ротационному выпариванию с получением **16-a** (62 мг, 85%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 513,3 [M+H]⁺.

[1077] Синтез соединения **16**

[1078] Растворили **16-a** (62 мг, 0,121 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и последовательно добавляли акрилоилхлорид (16,3 мг, 0,182 ммоль) и DIPEA (46,9 мг, 0,363 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 4), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 15%) с получением **16** (60 мг,

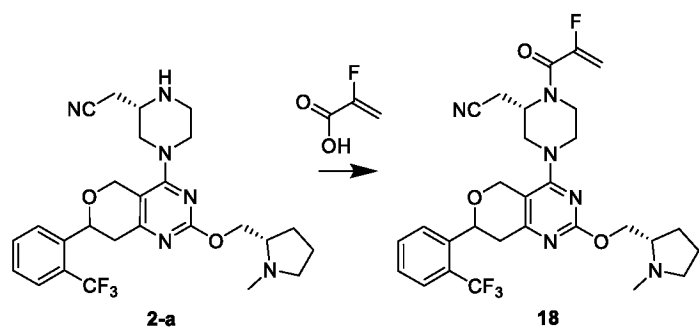
87%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 567,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,24-6,41 (m, 1H), 5,97-6,16 (m, 1H), 5,68-5,84 (m, 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 4,68-4,88 (m, 3H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,36-3,75 (m, 3H), 3,01-3,31 (m, 5H), 2,93 (d, 3H, J = 15,6 Гц), 2,61-2,83 (m, 4H), 2,51-2,61 (m, 1H), 1,84-2,31 (m, 7H).

[1079] **Пример 17.** Способ синтеза соединения **17**

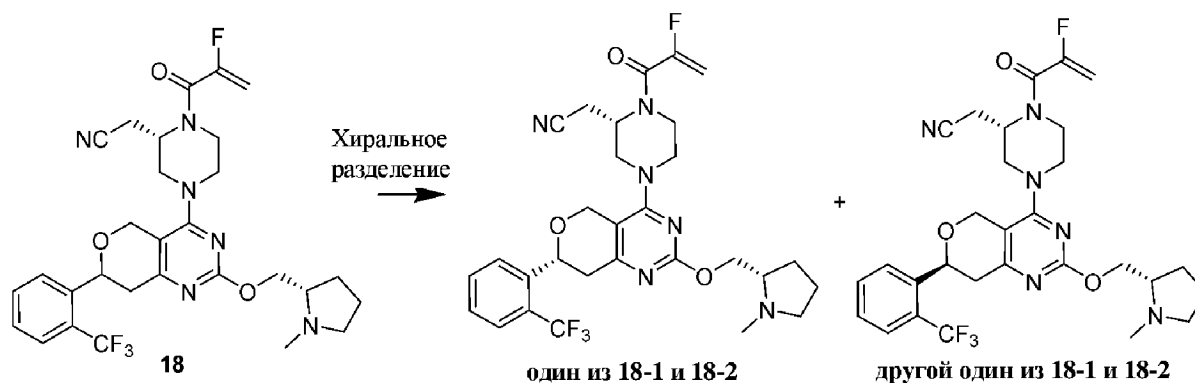


[1080] В раствор **4-a** (50 мг, 0,1 ммоль) и HATU (74,2 мг, 0,2 ммоль) в DMF (5 мл) соответственно добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль) и (2E)-4-(диметиламино)-2-бутеновую кислоту (18,9 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования и промывали водой. После высушивания неочищенный продукт получали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 4/1) с получением продукта **17** (17 мг, 28%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 624,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 6,89-7,00 (m, 1H), 6,38-6,63 (m, 1H), 5,96-6,00 (m, 1H), 4,89-5,12 (m, 1H), 4,48-4,89 (m, 3H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,86-4,08 (m, 1H), 3,56-3,78 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 2H), 2,85-3,29 (m, 8H), 2,92 (d, 3H, J = 9,6 Гц), 2,66 (d, 3H, J = 8,8 Гц), 2,41-2,57 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,76-2,03 (m, 4H).

[1081] **Пример 18.** Способ синтеза соединения **18**

[1082] Синтез соединения **18**

[1083] При комнатной температуре растворяли соединение **2-a** (0,3 г, 0,58 ммоль) в DMF (10 мл), и последовательно добавляли DIPEA (0,15 г, 1,16 ммоль), 2-фторакриловую кислоту (0,105 г, 1,16 ммоль) и HATU (0,44 г, 1,16 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем твердое вещество осаждали путем добавления воды (100 мл), фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения **18** (300 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,82-7,87 (m, 1H), 7,66-7,78 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, *J* = 9,5 Гц), 5,33-5,41 (m, 1H), 5,27-5,32 (m, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 5,03 (d, 1H, *J* = 20,0 Гц), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,75-4,88 (m, 2H), 4,52 (t, 1H, *J* = 8,5 Гц), 4,20 (d, 1H, *J* = 9,5 Гц), 3,80-4,05 (m, 2H), 3,60-3,77 (m, 1H), 3,35-3,59 (m, 2H), 3,05-3,32 (m, 3H), 3,07 (d, 3H, *J* = 9,0 Гц), 2,83-3,03 (m, 3H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 2H), 1,28-1,41 (m, 1H).

[1084] Синтез соединений **18-1** и **18-2**

[1085] Соединение **18** (280 мг, 0,48 ммоль) очищали путем хирального разделения с получением соединения **18-1** (96 мг, 34%) и соединения **18-2** (68 мг, 24%).

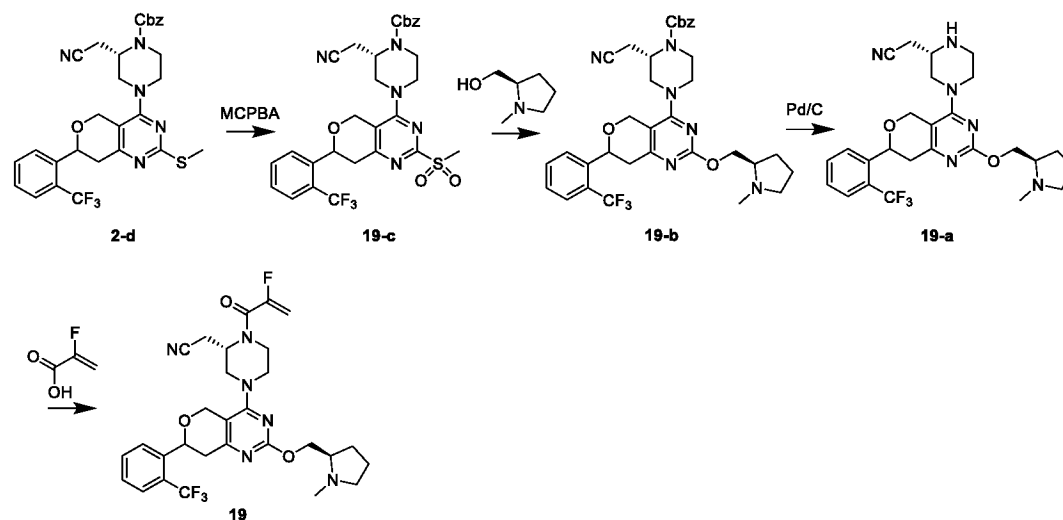
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (1% TEA) = 65/35</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 50/50</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 4,5 мин.</p>
<p>18-1: время удерживания: 0,78 мин., диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>18-2: время удерживания: 2,42 мин., диастереомерный избыток % = 99,2%</p>	

[1086] **18-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,84 (d, 1H, J = 10,0 Гц), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 10,0 Гц), 5,34 (d, 1H, J = 55,5 Гц), 5,33 (dd, 1H, J₁ = 4,5 Гц, J₂ = 21,0 Гц), 5,20 (dd, 1H, J₁ = 4,5 Гц, J₂ = 13,5 Гц), 5,03 (d, 1H, J = 17,5 Гц), 4,85 (d, 1H, J = 17,0 Гц), 4,73 (dd, 1H, J₁ = 4,5 Гц, J₂ = 16,0 Гц), 4,51 (dd, 1H, J₁ = 8,5 Гц, J₂ = 15,5 Гц), 4,47 (d, 1H, J = 15,0 Гц), 3,91 (d, 1H, J = 12,5 Гц), 3,70-3,86 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,10-3,28 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,96-3,07 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 1,97-2,21 (m, 3H).

[1087] **18-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (d, 1H, J = 10,0 Гц), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 9,5 Гц), 5,42 (d, 1H, J = 59,5 Гц), 5,25 (dd, 1H, J₁ = 4,0 Гц, J₂ = 21,0 Гц), 5,17 (dd, 1H, J₁ = 4,0 Гц, J₂ = 14,0 Гц), 4,88 (d, 1H, J = 17,0 Гц), 4,77 (d, 1H, J = 16,5 Гц), 4,39 (dd, 1H, J₁ = 6,5 Гц, J₂ = 13,0 Гц), 4,16 (dd, 1H, J₁ = 9,0 Гц, J₂ = 13,0 Гц), 3,96 (d, 1H, J = 17,5 Гц), 3,74 (d, 1H, J = 16,5 Гц), 3,48 (d, 1H, J =

14,0 Гц), 2,97-3,13 (m, 3H), 2,60-2,96 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,60-1,88 (m, 6H).

[1088] **Пример 19.** Синтез соединений **19-1** и **19-2**



[1089] Синтез соединения **19-c**

[1090] Растворили **2-d** (500 мг, 0,858 ммоль) в этилацетате (25 мл), добавляли MCPBA (434 мг, 2,145 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3), высушивали и концентрировали с получением **19-c** (527 мг, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 616,2 [M+H]⁺.

[1091] Синтез соединения **19-b**

[1092] Растворили **19-c** (527 мг, 0,857 ммоль) в толуоле (25 мл); на ледяной бане добавляли N-метил-D-пролинол (197 мг, 1,71 ммоль) и трет-бутоксид натрия (165 мг, 1,72 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 40 г, силикагель, UV254,

[1098] Подвергали разделению **19** (346 мг, 0,588 ммоль) с применением хирального получения и затем подвергали ротационному выпариванию и лиофилизировали с получением **19-1** (136 мг, 39%) и **19-2** (98 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

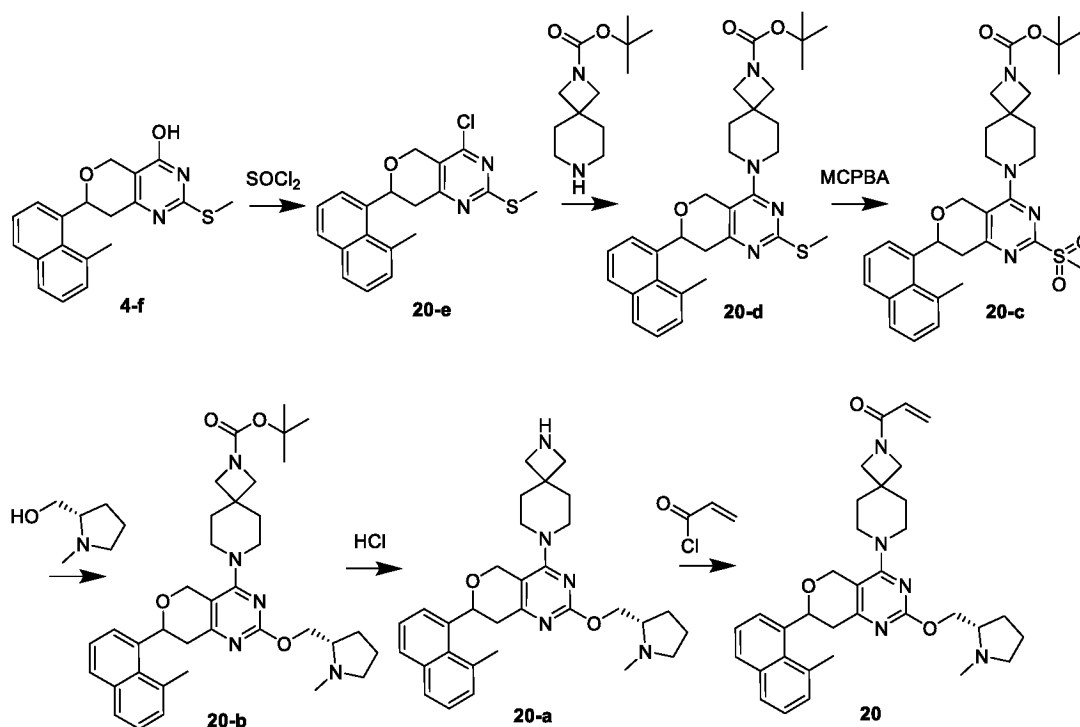
Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OD 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 40/60</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 3,0 мин.</p>
<p>19-1: время удерживания: 0,79 мин.; диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>19-2: время удерживания: 2,29 мин.; диастереомерный избыток % = 100%.</p>	

[1099] **19-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 589,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,44 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 5,38 (d, 1H, J = 48,0 Гц), 5,24 (dd, 1H, J = 3,6, 16,8 Гц), 5,19 (dd, 1H, J = 4,0, 11,2 Гц), 4,89 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,72 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,51-4,65 (m, 3H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,26-3,43 (m, 2H), 2,99-3,17 (m, 5H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,08-2,37 (m, 4H).

[1100] **19-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 589,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,44 (t, 1H, J = 8,0 Гц),

5,41 (d, 1H, J = 47,6 Гц), 5,25 (dd, 1H, J = 3,6, 16,8 Гц), 5,17 (dd, 1H, J = 3,2, 11,2 Гц), 4,88 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,77 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,41 (dd, 1H, J = 5,2, 10,8 Гц), 4,18 (dd, 1H, J = 6,4, 10,4 Гц), 3,98 (d, 1H, J = 14,4 Гц), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 2,99-3,17 (m, 3H), 2,67-2,97 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,68-1,89 (m, 5H).

[1101] **Пример 20.** Способ синтеза соединения **20**



[1102] Синтез соединения **20-e**

[1103] Растворяли соединение **4-f** (1,7 г, 5,0 ммоль) в DMF (20 мл) и DCM (10 мл); при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям тионилхлорид (2,5 мл, 34,4 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (80 мл, 120 ммоль), экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 2) и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 25/1) с получением соединения **20-e** (1,1 г, 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 357,1 [M+1]⁺.

[1104] Синтез соединения **20-d**

[1105] При комнатной температуре растворяли соединение **20-e** (0,25 г, 0,70 ммоль) в DMF (20 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,135 г, 1,05 ммоль), 2-трет-

бутоксикарбонил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (0,24 г, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов и затем гасили путем добавления воды (100 мл); твердое вещество осаждали путем фильтрации и высушивали с получением соединения **20-d** (0,29 г, 76%) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 547,3 [M+1]⁺.

[1106] Синтез соединения **20-c**

[1107] Растворяли соединение **20-d** (0,29 г, 0,53 ммоль) в этилацетате (20 мл) и добавляли при комнатной температуре MCPBA (0,28 г, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 20/1) с получением соединения **20-c** (0,31 г, 98%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 579,3 [M+1]⁺.

[1108] Синтез соединения **20-b**

[1109] При охлаждении на бане с ледяной водой к соединению **20-c** (0,31 г, 0,536 ммоль) в толуоле (15 мл) последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (0,111 г, 0,97 ммоль) и t-BuONa (0,103 г, 1,07 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **20-b** (0,28 г, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 614,4 [M+1]⁺.

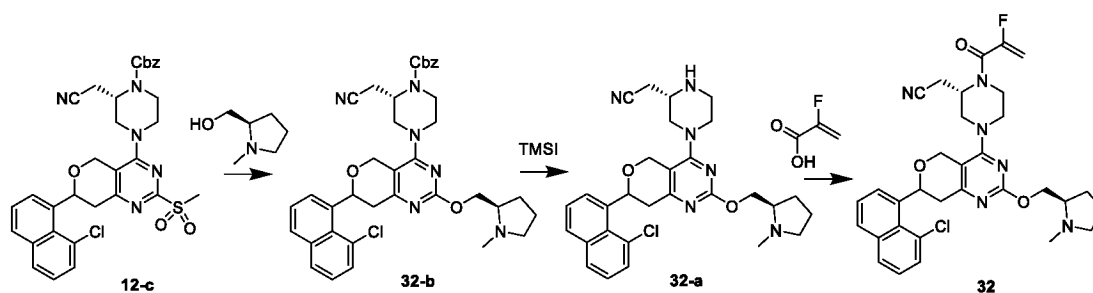
[1110] Синтез соединения **20-a**

[1111] Добавляли соединение **20-b** (0,28 г, 0,46 ммоль) в смесь дихлорметана (15 мл) и трифторуксусной кислоты (15 мл), перемешивали в течение 2 часов в атмосфере азота и концентрировали с получением соединения **20-a** (0,26 г). LC-MS (ESI): масса/заряд = 514,3 [M+1]⁺.

[1112] Синтез соединения **20**

[1113] При комнатной температуре растворяли соединение **20-а** (0,26 г, 0,51 ммоль) в DCM (20 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,15 г, 1,16 ммоль) и акрилоилхлорид (0,068 г, 0,76 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем экстрагировали путем добавления воды (10 мл) и дихлорметана (30 мл × 2); органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/20) с получением соединения **20** (0,06 г, для двух стадий реакции 23%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 568,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (d, 1H, J = 10,0 Гц), 7,83 (d, 1H, J = 9,5 Гц), 7,60-7,80 (m, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 9,5 Гц), 7,33-7,41 (m, 2H), 6,20-6,43 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H, J₁ = 5,0 Гц, J₂ = 12,5 Гц), 5,76 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Гц, J₂ = 12,5 Гц), 5,01 (d, 1H, J = 17,5 Гц), 4,68 (d, 1H, J = 17,5 Гц), 4,41-4,59 (m, 2H), 4,08 (dd, 2H, J₁ = 10,5 Гц, J₂ = 16,0 Гц), 3,84 (dd, 2H, J₁ = 13,0 Гц, J₂ = 16,0 Гц), 3,46-3,60 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 1H), 1,79-2,10 (m, 8H).

[1114] **Пример 21.** Способ синтеза соединения **32**



[1115] Синтез соединения **32-b**

[1116] Растворяли **12-с** (527 мг, 0,333 ммоль) в толуоле (15 мл); на ледяной бане добавляли N-метил-D-пролинол (76,5 мг, 0,666 ммоль) и трет-бутоксид натрия (64 мг, 0,667 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью TLC показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь непосредственно перемешивали с силикагелем и помещали в колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **32-b** (202 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 667,3 [M+H]⁺.

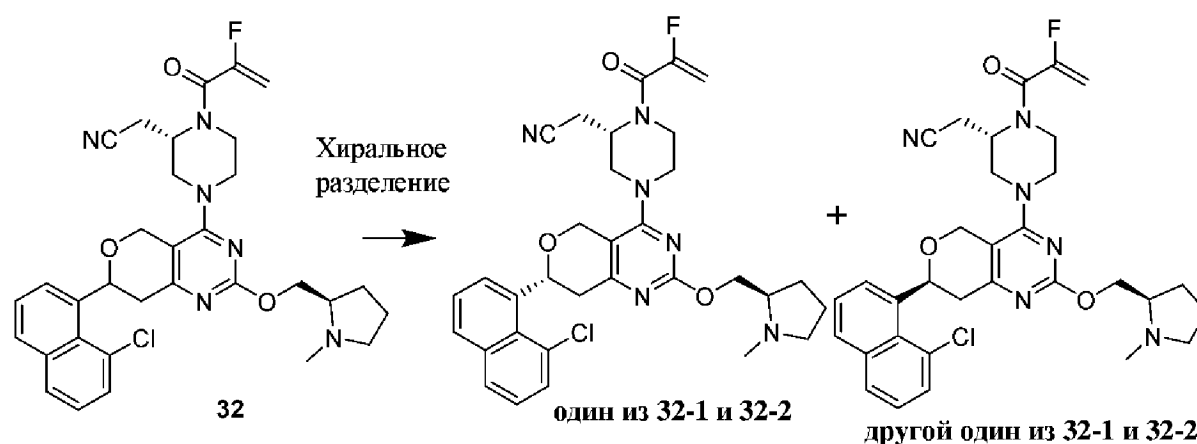
[1117] Синтез соединения **32-а**

[1118] Растворяли **32-b** (202 мг, 0,303 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и добавляли триметилйодсилан (200 мкл, 1,4 ммоль); в атмосфере азота при 30°C смесь перемешивали в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция не была завершена, и затем добавляли триметилйодсилан (827 мг, 4,13 ммоль); смесь непрерывно перемешивали в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена, и затем добавляли 1 мл триэтиламина; смесь подвергали ротационному выпариванию с получением **32-a** (неочищенный продукт) в виде темного твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 533,0 [M+H]⁺.

[1119] Синтез соединения **32**

[1120] Растворяли **32-a** (неочищенный продукт) в DMF (10 мл) и последовательно добавляли 2-фторакриловую кислоту (54,6 мг, 0,607 ммоль), HATU (231 мг, 0,608 ммоль) и DIPEA (196 мг, 1,52 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа в течение ночи; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 40 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **32** (151 мг, 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 605,0 [M+H]⁺.

[1121] Синтез соединений **32-1** и **32-2**



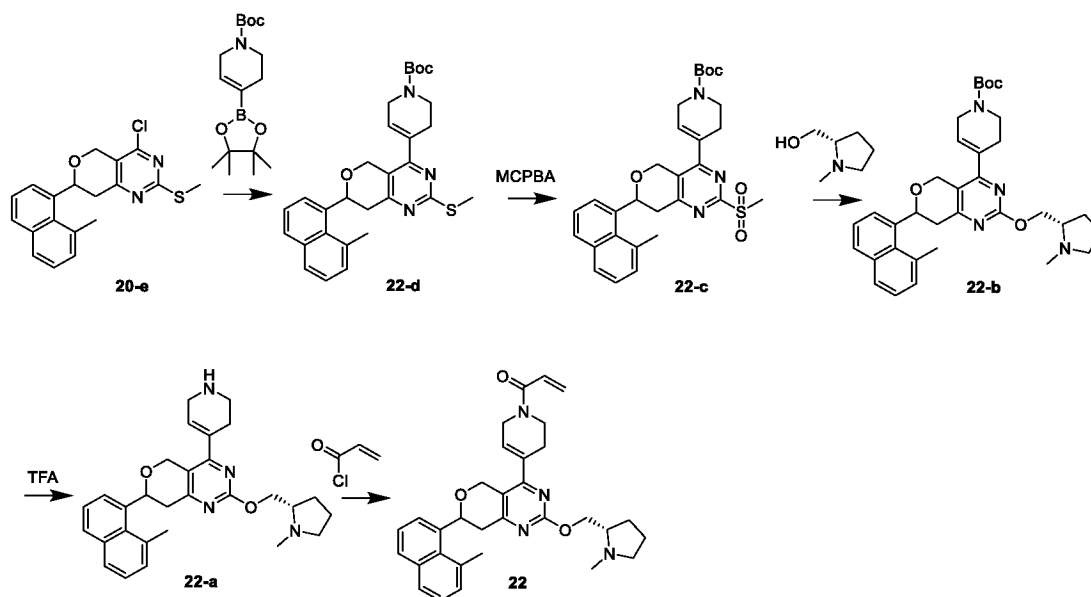
[1122] Подвергали разделению **32** (151 мг, 0,25 ммоль) с применением хирального получения и затем подвергали ротационному выпариванию и лиофилизировали с получением **32-1** (46 мг, 30%) и **32-2** (51 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального анализа	Условия хирального получения
<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: OJ 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 40/60</p> <p>скорость потока: 120 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 5,0 мин.</p>
<p>32-1: время удерживания: 1,45 мин.; диастереомерный избыток % = 100%;</p> <p>32-2: время удерживания: 2,81 мин.; диастереомерный избыток % = 100%.</p>	

[1123] **32-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 604,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,83 (t, 2H, J = 8,8 Гц), 7,60 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,55 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,37 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,48 (dd, 1H, J = 2,8, 10,8 Гц), 5,42 (d, 1H, J = 47,6 Гц), 5,26 (dd, 1H, J = 2,8, 16,8 Гц), 4,97 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,84 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,38 (dd, 1H, J = 4,8, 10,8 Гц), 4,18 (dd, 1H, J = 6,8, 10,8 Гц), 3,98 (d, 1H, J = 10,0 Гц), 3,77 (d, 1H, J = 10,4 Гц), 3,58 (d, 1H, J = 16,8 Гц), 3,18-3,31 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H), 1,69-1,90 (m, 6H).

[1124] **32-2**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 605,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 7,84 (t, 2H, J = 9,2 Гц), 7,49-7,67 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 6,51 (d, 1H, J = 10,8 Гц), 5,40 (d, 1H, J = 50,0 Гц), 5,25 (d, 1H, J = 15,6 Гц), 4,99 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,83 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,54-4,66 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 3H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,00-3,33 (m, 5H), 2,80-2,92 (m, 3H), 1,98-2,41 (m, 7H).

[1125] **Пример 22**. Способ синтеза соединения **22**



[1126] Синтез соединения **22-d**

[1127] Растворяли **20-e** (100 мг, 0,281 ммоль) и пинаколовый сложный эфир N-Бос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (104 мг, 0,337 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и последовательно добавляли воду (1 мл), карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий (32 мг, 0,028 ммоль); атмосферу смеси трижды заменяли азотом и ее перемешивали при 100°C в течение ночи; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; реакционную смесь непосредственно подвергали ротационному выпариванию, перемешивали с силикагелем и помещали в колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, EA:PE = от 0 до 25%) с получением **22-d** (137 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 504,3 [M+H]⁺.

[1128] Синтез соединения **22-c**

[1129] Растворяли **22-d** (137 мг, 0,272 ммоль) в этилацетате (20 мл), добавляли MCPBA (138 мг, 0,682 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, EA:PE = от 0 до 50%) с получением **22-c** (130 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 558,2 [M+Na]⁺.

[1130] Синтез соединения **22-b**

[1131] Растворяли **22-c** (130 мг, 0,243 ммоль) в толуоле (15 мл); на ледяной бане добавляли N-метил-L-пролинол (55,9 мг, 0,486 ммоль) и трет-бутоксид натрия (47 мг, 0,489 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; и затем реакционную смесь непосредственно перемешивали с силикагелем и помещали в колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **22-b** (65 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 571,3 [M+H]⁺.

[1132] Синтез соединения **22-a**

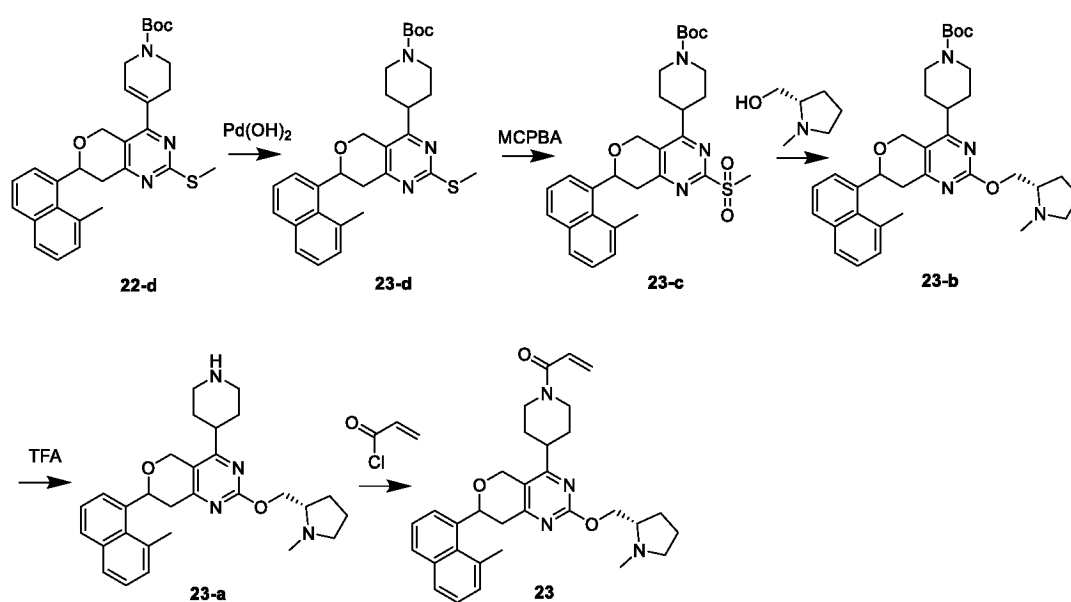
[1133] Растворяли **22-b** (65 мг, 0,114 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем удаляли трифторуксусную кислоту и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия; смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2), высушивали и фильтровали с получением фильтрата, т. е. **22-a** (раствор), который применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 471,3 [M+H]⁺.

[1134] Синтез соединения **22**

[1135] В раствор **22-a** добавляли акрилоилхлорид (15,4 мг, 0,171 ммоль) и DIPEA (73,6 мг, 0,57 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора

бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (ISCO, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **22** (20 мг, выход для двух стадий 33%) в виде твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 525,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,73-7,87 (m, 3H), 7,48 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 7,33-7,40 (m, 2H), 6,52-6,69 (m, 1H), 6,31-6,39 (m, 1H), 5,87-6,01 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 4,85-4,97 (m, 2H), 4,65-4,78 (m, 1H), 4,23-4,48 (m, 2H), 3,73-3,93 (m, 2H), 3,39-3,52 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,92 (d, 3H, J = 2,0 Гц), 2,75 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 1,87-2,27 (m, 7H).

[1136] **Пример 23.** Способ синтеза соединения **23**



[1137] Синтез соединения **23-d**

[1138] Растворили **22-d** (200 мг, 0,398 ммоль) в метаноле (100 мл), добавляли гидроксид палладия (200 мг), трижды заменяли водородом и перемешивали при 50°C в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция не была завершена, и затем добавляли гидроксид палладия (200 мг); смесь подвергали непрерывной реакции в течение 2 часов, и реакция не была завершена; затем добавляли гидроксид палладия (200 мг) и реакцию продолжали в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали и помещали в колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, EA:PE = от 0 до 20%) с получением **23-d** (80 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 506,3 [M+H]⁺.

[1139] Синтез соединения **23-c**

[1140] Растворяли **23-d** (80 мг, 0,158 ммоль) в этилацетате (30 мл), добавляли МСРВА (80 мг, 0,395 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали и концентрировали с получением **23-c** (85 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции.

[1141] Синтез соединения **23-b**

[1142] Растворяли **23-c** (85 мг, 0,158 ммоль) в толуоле (20 мл); на ледяной бане добавляли N-метил-L-пролинол (36,4 мг, 0,316 ммоль) и трет-бутоксид натрия (30 мг, 0,313 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 12 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **23-b** (52 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 573,3 [M+H]⁺.

[1143] Синтез соединения **23-a**

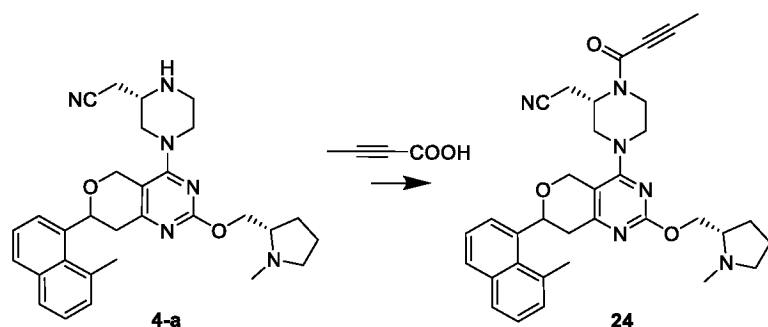
[1144] Растворяли **23-b** (52 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; и затем трифторуксусную кислоту удаляли при комнатной температуре и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия; смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали, фильтровали и концентрировали с получением **23-a** (43 мг, 100%) в виде твердого вещества, которое применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 473,3 [M+H]⁺.

[1145] Синтез соединения **23**

[1146] Растворяли **23-a** (43 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и добавляли акрилоилхлорид (12,3 мг, 0,137 ммоль) и DIPEA (58,8 мг, 0,456 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; при контроле

с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (ISCO, 12 г, силикагель, UV214, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением **23** (26 мг, 54%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 527,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,87 (m, 3H), 7,49 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 7,32-7,39 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H, J = 16,8, 10,4 Гц), 6,31 (dd, 1H, J = 16,8, 1,60 Гц), 5,87-5,93 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H, J = 10,4, 1,6 Гц), 4,91-5,02 (m, 2H), 4,61-4,88 (m, 2H), 4,36-4,48 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 4H), 2,89 (d, 3H, J = 3,2 Гц), 2,58-2,84 (m, 6H), 1,75-2,26 (m, 8H).

[1147] **Пример 24.** Способ синтеза соединения **24**

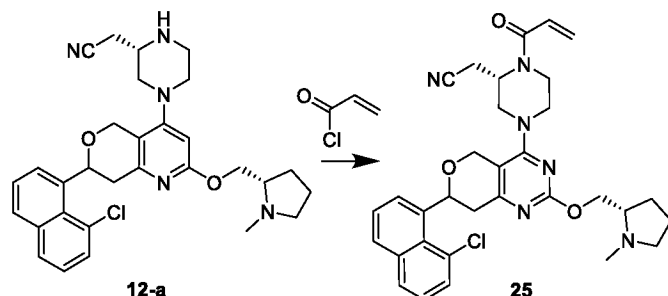


[1148] Синтез соединения **24**

[1149] На ледяной бане к раствору **4-a** (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0,034 мл, 0,24 ммоль), 2-тетроловую кислоту (12,3 мг, 0,15 ммоль) и 1-пропилфосфорный ангидрид (46,5 мг, 0,073 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения добавления твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением продукта **24** (20 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 579,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 5,98-6,01 (m, 1H), 4,65-5,03 (m, 3H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 1H), 3,61-3,84 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 1H), 2,96-3,32 (m, 5H), 2,92 (d,

3H, $J = 12,8$ Гц), 2,67-2,88 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,28-2,65 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 4H), 1,69-1,99 (m, 3H).

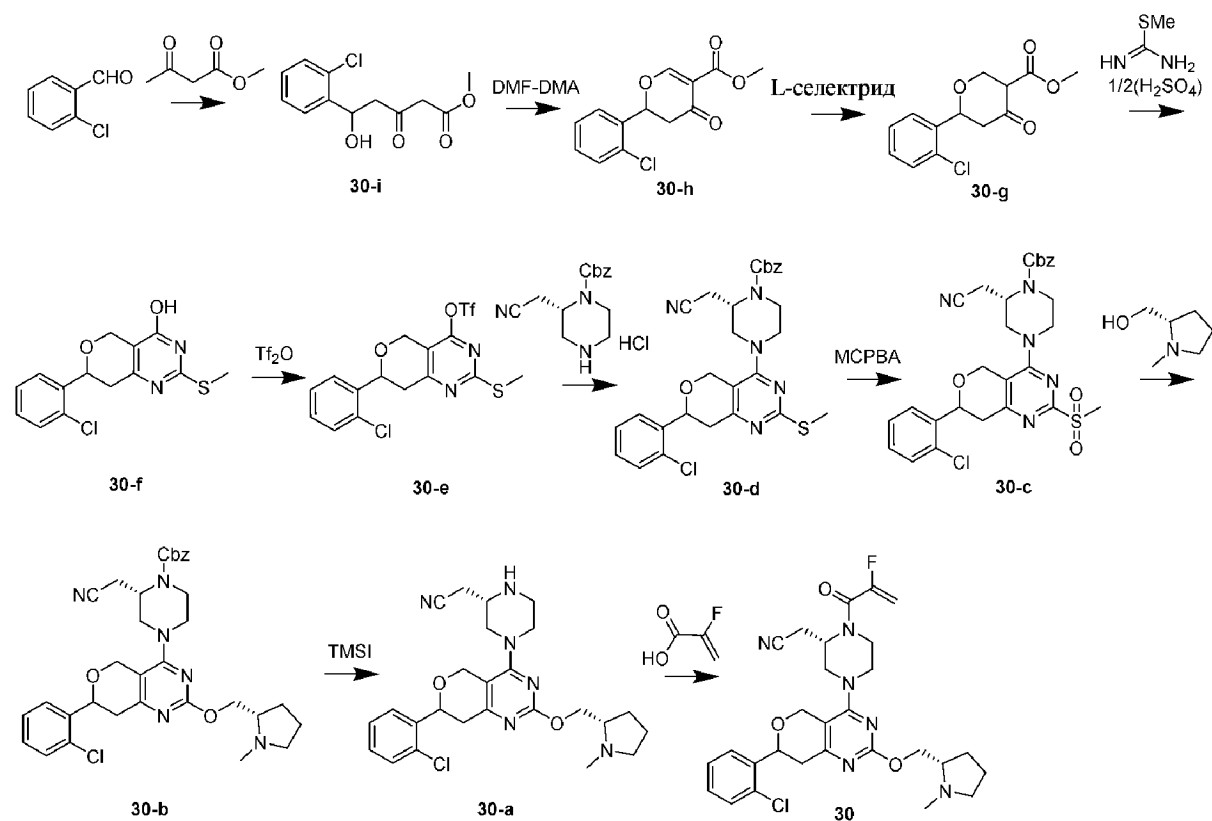
[1150] **Пример 25.** Способ синтеза соединения **25**



[1151] Синтез соединения **25**

[1152] При комнатной температуре растворяли соединение **12-a** (55 мг, 0,103 ммоль) в DCM (10 мл) и затем последовательно добавляли DIPEA (85 мкл, 0,515 ммоль) и акрилоилхлорид (14 мг, 0,155 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл \times 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **25** (30 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 587,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,83 (t, 2H, $J = 9,2$ Гц), 7,64-7,49 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 6,68-6,64 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, $J = 16,8$ Гц), 6,31-6,04 (m, 1H), 5,83 (d, 1H, $J = 10,4$ Гц), 5,73-4,90 (m, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 4,16-3,64 (m, 3H), 3,66-3,43 (m, 3H), 3,30-3,16 (m, 2H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,74 (d, 3H, $J = 8,4$ Гц), 2,63 (t, 1H, $J = 8,4$ Гц), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H).

[1153] **Пример 26.** Способ синтеза соединения **30**



[1154] Синтез соединения **30-i**

[1155] При комнатной температуре добавляли NaH (60%, 4,26 г, 106,54 ммоль) к 150 мл THF и затем в атмосфере азота добавляли метилацетоацетат (11,49 мл, 106,54 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 42,62 мл, 106,54 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C ; смесь поддерживали при данной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения, представляющего собой о-хлорбензальдегид (4,0 мл, 35,51 ммоль), в THF (20 мл). Смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов; затем реакцию гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-i** (7,9 г, 87%) в виде бледно-желтого масла.

[1156] Синтез соединения **30-h**

[1157] Растворяли соединение **30-i** (7,9 г, 30,78 ммоль) в DCM (250 мл); затем добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота DMF-DMA (4,9 мл, 36,93 ммоль); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,6 мл, 36,93 ммоль); и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью 200 мл дихлорметана; органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (400 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-h** (7,5 г, 91%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 267,0 $[\text{M}+1]^+$.

[1158] Синтез соединения **30-g**

[1159] Растворяли соединение **30-h** (7,5 г, 28,12 ммоль) в THF (200 мл); затем при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям раствор борогидрида три-втор-бутиллития в тетрагидрофуране (1 M, 30,94 мл, 30,94 ммоль); смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа и затем реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3); органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-g** (5 г, 66%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 269,0 $[\text{M}+1]^+$.

[1160] Синтез соединения **30-f**

[1161] Растворяли соединение **30-g** (5 г, 18,6 ммоль) в метаноле (30 мл) и затем последовательно добавляли при комнатной температуре карбонат натрия (13,8 г, 111,7 ммоль) и соединение, представляющее собой сульфат 2-метил-2-тиомочевины (10,4 г, 37,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции pH регулировали до 5 с помощью 1 н. разбавленной хлористоводородной кислоты и затем белое твердое вещество осаждали, фильтровали, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **30-f** (4 г, 70%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 309,1 $[\text{M}+1]^+$.

[1162] Синтез соединения **30-e**

[1163] На ледяной бане в раствор соединения **30-f** (4,0 г, 12,9 ммоль) в DCM (100 мл) соответственно добавляли DIPEA (4,28 мл, 25,9 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (3,3 мл, 19,4 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-e** (4 г, 70%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 441,0 [M+1]⁺.

[1164] Синтез соединения **30-d**

[1165] При комнатной температуре в раствор **30-e** (4,0 г, 9,07 ммоль) в DMF (10 мл) соответственно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,5 мл, 27,2 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (2,95 г, 9,98 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение двух часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления этилацетата, последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-d** (4 г, 80%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 550,2 [M+H]⁺.

[1166] Синтез соединения **30-c**

[1167] На ледяной бане растворяли соединение **30-d** (0,4 г, 0,73 ммоль) в этилацетате (20 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (369,1 мг, 1,82 ммоль); смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2); органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; неочищенный продукт очищали с

помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 10/1) с получением **30-с** (0,35 г, 83%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 582,2 [M+1]⁺.

[1168] Синтез соединения **30-b**

[1169] На ледяной бане к раствору **30-с** (350 мг, 0,6 ммоль) и N-метил-L-пролинола (138,5 мг, 1,2 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (115,6 мг, 1,2 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **30-b** (300 мг, 80%) в виде желтовато-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 617,2 [M+H]⁺.

[1170] Синтез соединения **30-a**

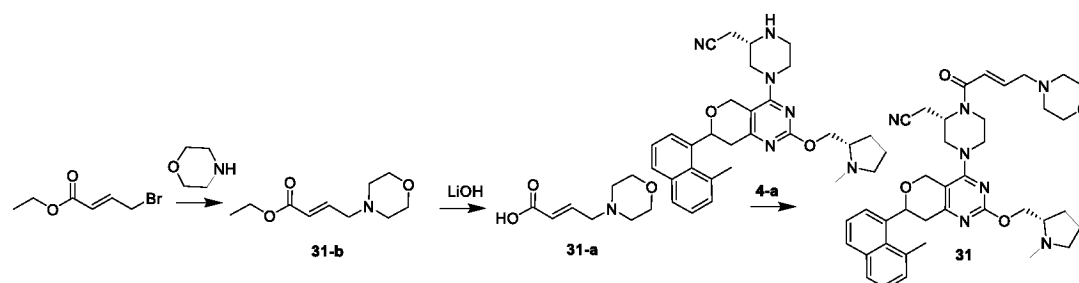
[1171] При комнатной температуре в раствор **30-b** (300 мг, 0,49 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли триметилйодсилан (0,35 мл, 2,43 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 5 часов. После завершения добавления реагирующее вещество нейтрализовали триэтиламином (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением **30-a** (200 мг, 85%) в виде темно-серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 483,1 [M+H]⁺.

[1172] Синтез соединения **30**

[1173] При комнатной температуре в раствор 2-фторакриловой кислоты (55,9 мг, 0,62 ммоль) и NATU (314,9 мг, 0,83 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,24 ммоль) и **30-a** (200 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 10/1) с получением продукта **30** (100 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,55

(d, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 5,36 (d, 1H, $J = 49,6$ Гц), 5,15-5,26 (m, 2H), 4,40-4,92 (m, 5H), 3,45-4,02 (m, 6H), 3,08-3,38 (m, 5H), 3,03 (d, 3H, $J = 13,2$ Гц), 2,27-2,86 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,03-2,20 (m, 3H).

[1174] **Пример 27.** Способ синтеза соединения **31**



[1175] Синтез соединения **31-b**

[1176] На ледяной бане в раствор соединения, представляющего собой этил-4-бромокротонат (0,5 мл, 4,25 ммоль), в DCM (10 мл) соответственно добавляли карбонат калия (1,18 г, 8,5 ммоль), йодид калия (40 мг, 0,21 ммоль) и морфолин (0,56 мл, 6,38 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После завершения добавления реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом; органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **31-b** (0,75 г, 95%) в виде желтовато-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 200,0 $[M+1]^+$.

[1177] Синтез соединения **31-a**

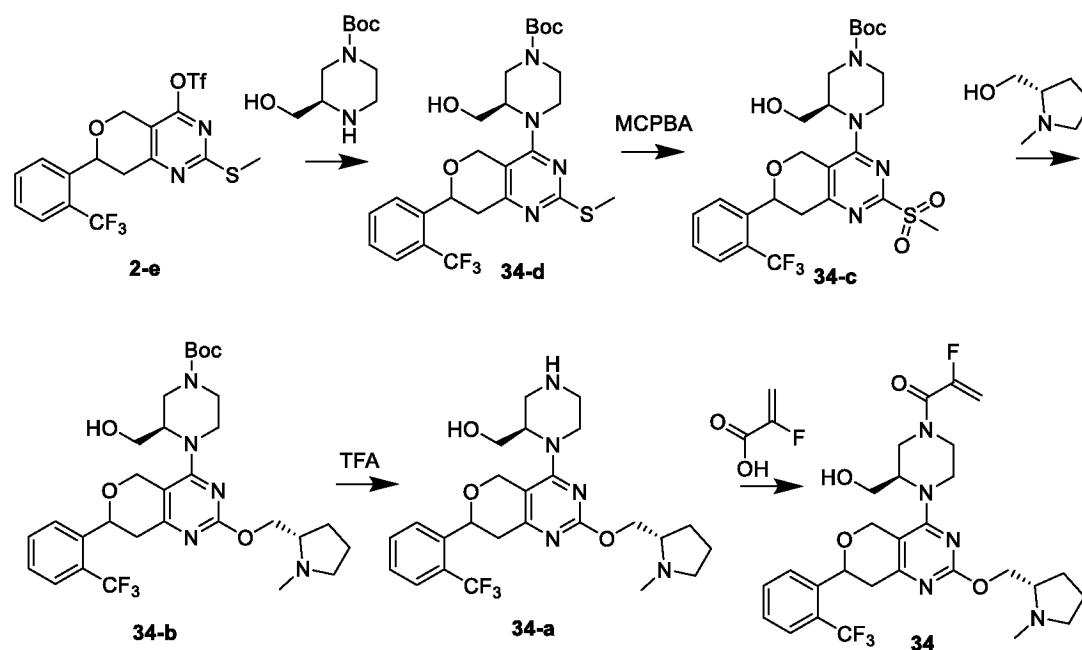
[1178] В реакционную колбу добавляли соединение **31-b** (750 мг, 3,76 ммоль), гидроксид лития (632 мг, 15,1 ммоль), тетрагидрофуран (12 мл), метанол (6 мл) и воду (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения добавления органический растворитель удаляли при пониженном давлении; в водный слой добавляли разбавленную хлористоводородную кислоту для регулирования pH до 6-7 и экстрагировали этилацетатом; органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия,

высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения **31-a** (500 мг, 78%) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 172,0 [M+H]⁺.

[1179] Синтез соединения **31**

[1180] При комнатной температуре в раствор **31-a** (25 мг, 0,15 ммоль) и HATU (74,2 мг, 0,2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (37,8 мг, 0,3 ммоль) и **4-a** (50 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 5/1) с получением продукта **31** (15 мг, 23%) в виде белого пенистого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 666,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 6,87-6,99 (m, 1H), 6,36-6,52 (m, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 4,93-5,11 (m, 1H), 4,64-4,93 (m, 2H), 4,32-4,60 (m, 2H), 3,80-4,28 (m, 2H), 3,32-3,81 (m, 6H), 2,97-3,31 (m, 6H), 2,93 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 2,56-2,83 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,55 (m, 1H), 2,14-2,76 (m, 1H), 1,86-2,11 (m, 4H).

[1181] **Пример 28.** Способ синтеза соединения **34**



[1182] Синтез соединения **34-d**

[1183] При комнатной температуре в раствор **2-e** (205 мг, 0,43 ммоль) и (R)-1-BOC-3-гидроксиметилпиперазина (140 мг, 0,65 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли DIPEA (111 мг, 0,86 ммоль). После завершения добавления температуру реакции медленно повышали до 100°C; реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл); органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 50%, EA/PE) с получением соединения **34-d** (111 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 541,2 [M+H]⁺.

[1184] Синтез соединения **34-c**

[1185] На ледяной бане в раствор **34-d** (111 мг, 0,21 ммоль) в этилацетате (8 мл) добавляли 85% раствор м-хлорпероксибензойной кислоты (104 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения **34-c** (118 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 572,8 [M+H]⁺.

[1186] Синтез соединения **34-b**

[1187] При комнатной температуре в раствор **34-c** (118 мг, 0,21 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли N-метил-L-пролинол (36 мг, 0,31 ммоль) и затем трет-бутоксид натрия (40 мг, 0,41 ммоль); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью Pre-TLC (DCM:MeOH = 10:1) с получением соединения **34-b** (56 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 608,3 [M+H]⁺.

[1188] Синтез соединения **34-a**

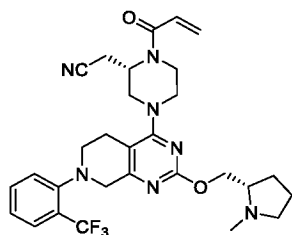
[1189] При комнатной температуре в раствор **34-b** (56 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли TFA (1 мл); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната

натрия, экстрагировали этилацетатом (30 мл); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения **34-а** (47 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 508,3 [M+H]⁺.

[1190] Синтез соединения **34**

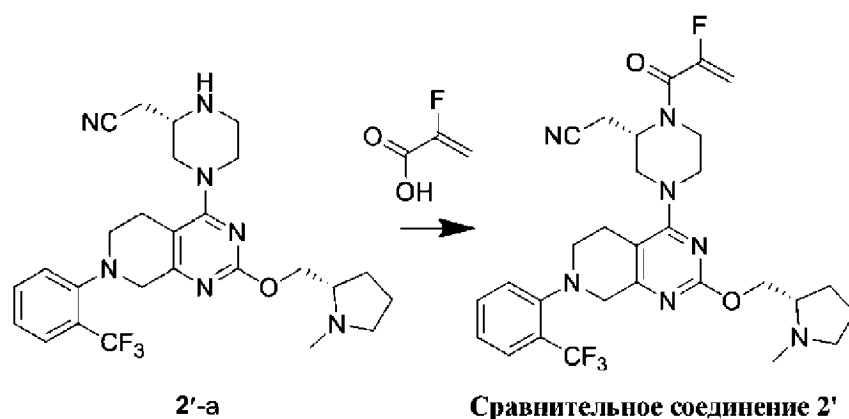
[1191] При комнатной температуре в раствор **34-а** (47 мг, 0,09 ммоль) и 2-фторакриловой кислоты (13 мг, 0,14 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (68 мг, 0,18 ммоль) и DIPEA (35 мг, 0,27 ммоль); температуру реакции повышали до комнатной температуры; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью Pre-HPLC с получением соединения **34** (12 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 580,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 46 Гц, 1H), 5,28-5,14 (m, 2H), 4,86 (dd, *J* = 14, 8 Гц, 1H), 4,74 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Гц, 1H), 4,62-4,36 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,6, 7,2 Гц, 1H), 3,72-3,22 (m, 4H), 3,17-2,86 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,31 (dd, *J* = 16,4, 9,2 Гц, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,91-1,66 (m, 3H).

[1192] **Пример 29.** Синтез соединения сравнения **1'**



[1193] Соединение сравнения **1'** синтезировали со ссылкой на способ в WO 2017201161 A1.

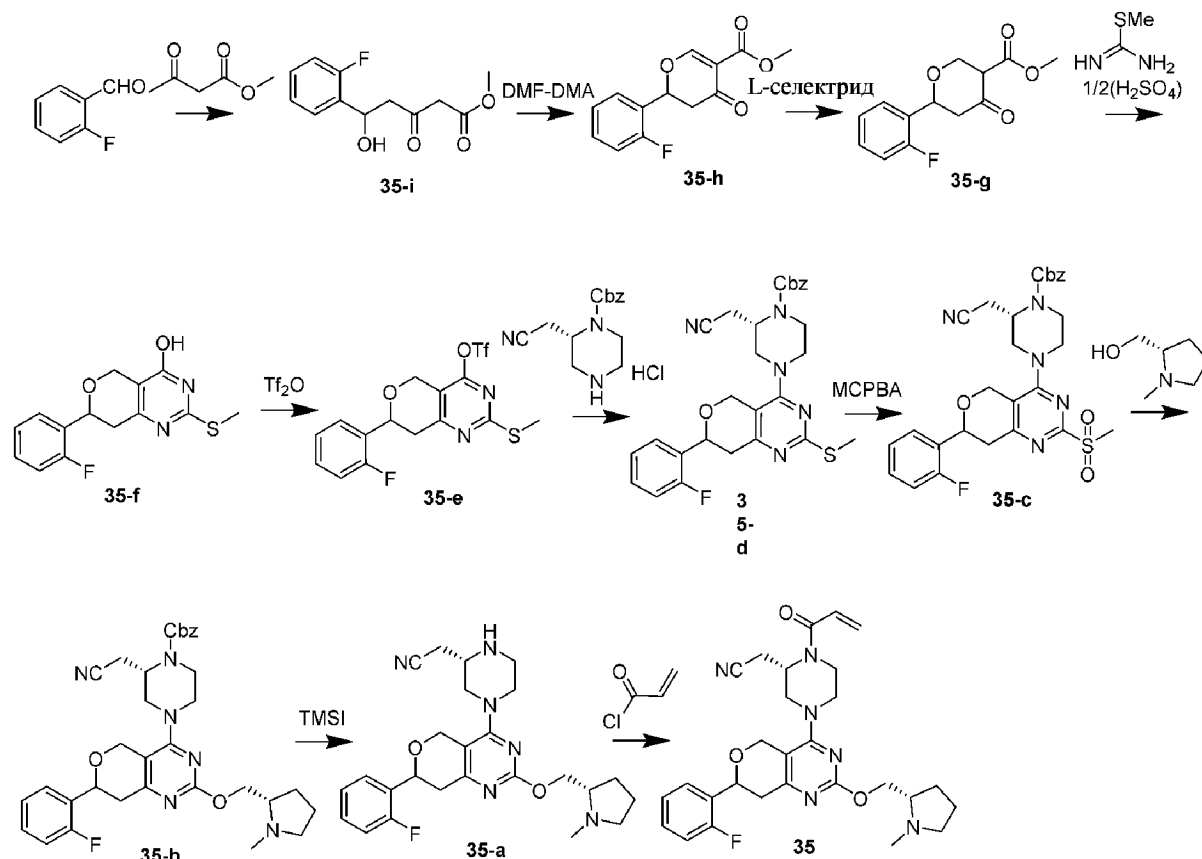
[1194] **Пример 30.** Синтез соединения сравнения **2'**



[1195] Соединение **2'-а** синтезировали со ссылкой на способ в WO 2017201161 A1.

[1196] Растворили **2'-а** (44 мг, 0,085 ммоль) в DMF (10 мл) и последовательно добавляли 2-фторакриловую кислоту (15,4 мг, 0,171 ммоль), HATU (65 мг, 0,171 ммоль) и DIPEA (70,5 мкл, 0,427 ммоль); в атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При контроле с помощью LCMS показали, что реакция была завершена; затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), высушивали, концентрировали и помещали на колонку (biotage, 25 г, силикагель, UV254, MeOH:DCM = от 0 до 10%) с получением соединения сравнения **2'** (49 мг, 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 587,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,67 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,44 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 5,38 (d, 1H, J = 47,2 Гц), 5,24 (dd, 1H, J = 4,0, 16,8 Гц), 4,54-4,63 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,05-3,24 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 4H), 2,26-2,41 (m, 2H), 2,03-2,21 (m, 4H).

[1197] **Пример 31.** Способ синтеза соединения **35**



[1198] Синтез соединения **35-i**

[1199] При комнатной температуре суспендировали NaH (60%, 0,97 г, 24,17 ммоль) в 30 мл THF и затем в атмосфере азота добавляли метилацетоацетат (2,61 мл, 24,17 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 9,67 мл, 24,17 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C ; смесь поддерживали при данной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения, представляющего собой о-фторбензальдегид (1,0 г, 8,06 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов; затем реакцию гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-i** (1,2 г, 62%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 263,1 [M+Na]⁺.

[1200] Синтез соединения **35-h**

[1201] Растворяли соединение **35-i** (1,2 г, 5,0 ммоль) в DCM (50 мл); затем в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли DMF-DMA (0,8 мл, 6,0 ммоль); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,74 мл, 6,0 ммоль) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью 20 мл дихлорметана; органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (40 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-h** (1 г, 80%) в виде желтовато-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 251,1 $[\text{M}+1]^+$.

[1202] Синтез соединения **35-g**

[1203] Растворяли соединение **35-h** (1,0 г, 4,0 ммоль) в THF (30 мл); затем при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям борогидрид три-втор-бутиллития (1 М, 4,4 мл, 4,4 ммоль); смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа и затем реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3); органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-g** (0,6 г, 60%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 253,2 $[\text{M}+1]^+$.

[1204] Синтез соединения **35-f**

[1205] Растворяли соединение **35-g** (0,6 г, 2,4 ммоль) в метаноле (15 мл) и затем при комнатной температуре последовательно добавляли карбонат натрия (1,77 г, 14,3 ммоль) и соединение, представляющее собой сульфат 2-метил-2-тиомочевины (1,3 г, 4,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции pH регулировали до 5 с помощью 1 М разбавленной хлористоводородной кислоты и затем белое твердое вещество осаждали, фильтровали, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **35-f** (0,3 г, 43%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 293,1 $[\text{M}+1]^+$.

[1206] Синтез соединения **35-e**

[1207] На ледяной бане в раствор соединения **35-f** (0,3 г, 1,0 ммоль) в DCM (20 мл) соответственно добавляли DIPEA (265,3 мг, 2,0 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (434,3 мг, 1,54 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта соединения, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-e** (260 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,1 [M+1]⁺.

[1208] Синтез соединения **35-d**

[1209] При комнатной температуре в раствор **35-e** (0,26 г, 0,61 ммоль) в DMF (10 мл) соответственно добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,84 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (199,3 мг, 0,67 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение двух часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления этилацетата, последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-d** (0,28 г, 86%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 534,2 [M+H]⁺.

[1210] Синтез соединения **35-c**

[1211] На ледяной бане растворяли соединение **35-d** (0,28 г, 0,52 ммоль) в этилацетате (20 мл) и затем добавляли MCPBA (266,2 мг, 1,31 ммоль); смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2); органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии (DCM/MeOH = 10/1) с получением **35-с** (0,26 г, 88%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 566,3 [M+1]⁺.

[1212] Синтез соединения **35-b**

[1213] На ледяной бане в раствор **35-с** (260 мг, 0,46 ммоль) и N-метил-L-пролинола (105,6 мг, 0,92 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (88,4 мг, 0,92 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **35-b** (80 мг, 29%) в виде желтовато-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 601,0 [M+H]⁺.

[1214] Синтез соединения **35-a**

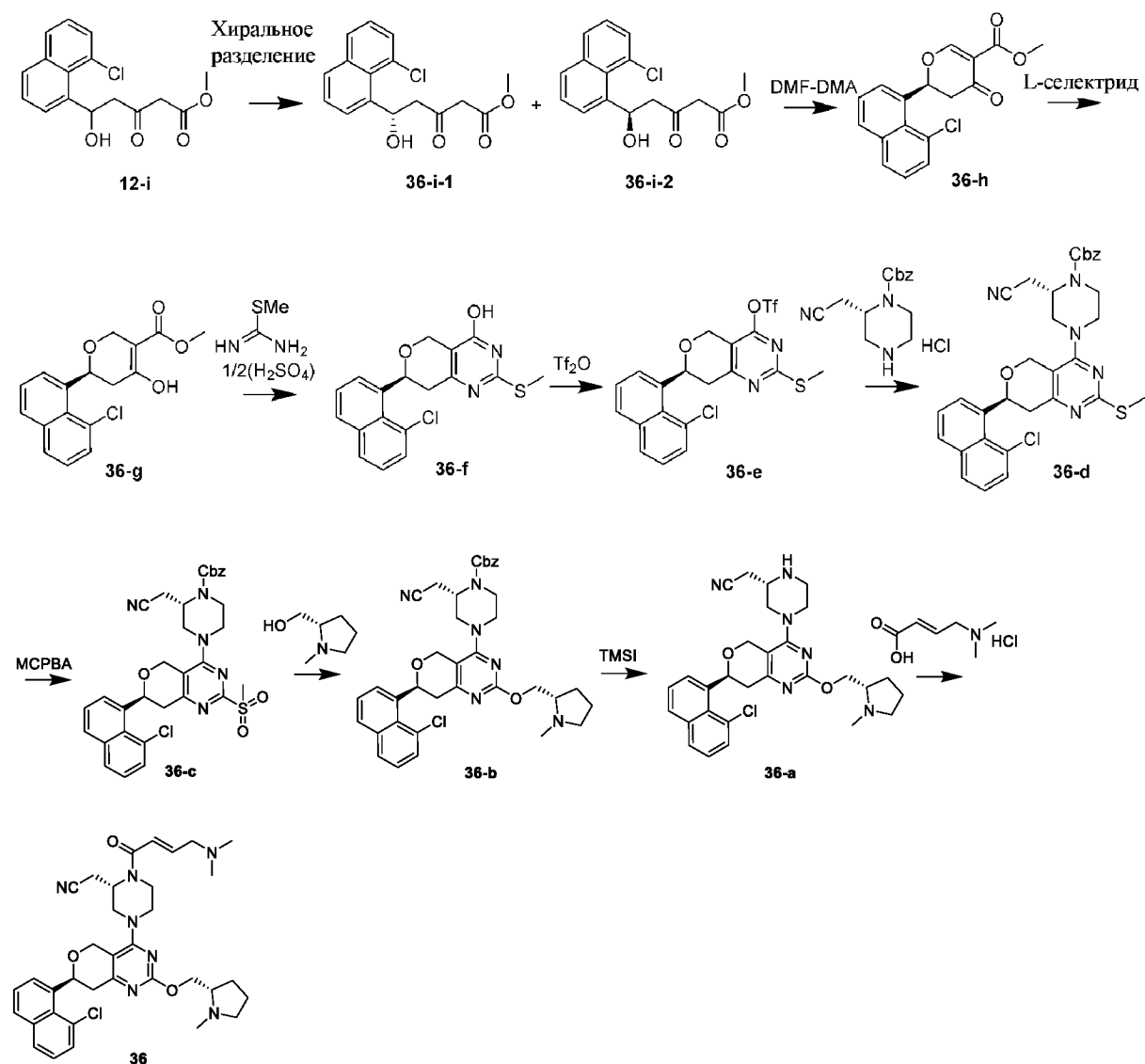
[1215] При комнатной температуре в раствор **35-b** (80 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли триметилйодсилан (0,1 мл, 0,67 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 5 часов. После завершения добавления реагирующее вещество нейтрализовали триэтиламином (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением **35-a** (20 мг, 32%) в виде темно-серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 467,0 [M+H]⁺.

[1216] Синтез соединения **35**

[1217] При комнатной температуре в раствор соединения **35-a** (20 мг, 0,043 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (7,8 мг, 0,086 ммоль) и DIPEA (16,6 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения добавления неочищенный продукт получали путем концентрирования. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 10/1) с получением соединения **35** (5 мг, 22%) в виде желтовато-коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 521,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,48-7,52 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,08 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,49-6,78 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 16,8 Гц), 5,82 (d, 1H, J = 10,4 Гц),

4,72-5,31 (m, 4H), 4,49-4,61 (m, 1H), 3,45-4,08 (m, 5H), 2,66-3,44 (m, 10H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 4H).

[1218] **Пример 32.** Способ синтеза соединения **36**



[1219] Синтез соединений **36-i-1** и **36-i-2**

[1220] Получали соединение **12-i** (8,5 г, 27,8 ммоль) (увеличение масштаба) и подвергали хиральному разделению с получением соединения **36-i-1** (2,5 г, 29%) в виде белого твердого вещества и соединения **36-i-2** (2,6 г, 31%) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального анализа	Условия хирального получения

<p>оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 40°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/Этанол (1% раствор аммиака в метаноле) = 75/25</p> <p>скорость потока: 4,0 мл/мин.</p> <p>длина волны: 254 нм</p> <p>противодавление: 120 бар</p>	<p>оборудование: SFC-150 (Thar, Waters)</p> <p>хроматографическая колонка: AD 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)</p> <p>температура колонки: 35°C</p> <p>подвижная фаза: CO₂/Этанол (0,2% раствор аммиака в метаноле) = 65/35</p> <p>скорость потока: 100 г/мин.</p> <p>противодавление: 100 бар</p> <p>длина волны обнаружения: 214 нм</p> <p>Период повторения цикла: 5,0 мин.</p> <p>Раствор образца: 8,5 г, растворенных в 150 мл метанола и дихлорметана</p>
<p>36-i-1: время удерживания: 1,57 мин.; энантиомерный избыток % = 100,0%;</p> <p>36-i-2: время удерживания: 2,33 мин.; энантиомерный избыток % = 99,12%.</p>	

[1221] **36-i-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 [M+Na]⁺.

[1222] **36-i-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 [M+Na]⁺.

[1223] Синтез соединения **36-h**

[1224] При комнатной температуре растворяли соединение **36-i-1** (2,3 г, 7,5 ммоль) в DCM (80 мл) и затем в атмосфере азота добавляли DMF-DMA (1,2 мл, 9,0 ммоль). При комнатной температуре реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут и затем добавляли BF₃·Et₂O (1,2 мл, 9,0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном

(100 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **36-h** (2,0 г, 84%), который применяли непосредственно в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 317,1 [M+1]⁺.

[1225] Синтез соединения **36-g**

[1226] При комнатной температуре растворяли соединение **36-h** (2,0 г, 6,31 ммоль) в THF (60 мл) и затем при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям борогидрид три-втор-бутиллития (1 М в THF, 6,95 мл, 6,95 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и затем реакцию гасили с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = от 0 до 15%) с получением соединения **36-g** (1,8 г, 89%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 319,0 [M+1]⁺.

[1227] Синтез соединения **36-f**

[1228] При комнатной температуре растворяли соединение **36-g** (1,5 г, 4,71 ммоль) в метаноле (30 мл) и затем при 0°C в атмосфере азота последовательно добавляли метилат натрия (1,27 г, 23,5 ммоль) и соединение, представляющее собой сульфат 2-метил-2-тиомочевины (1,18 г, 4,24 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Регулировали pH реакционной смеси до 5 с помощью 1 м разбавленной хлористоводородной кислоты; твердое вещество осаждали и фильтровали; осадок на фильтре промывали смешанным раствором этилацетата (20 мл) и петролейного эфира (20 мл); твердое вещество собирали и высушивали в вакууме с получением неочищенного продукта **36-f** (0,65 г, 39%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 359,1 [M+1]⁺.

[1229] Синтез соединения **36-e**

[1230] При комнатной температуре растворяли соединение **36-f** (0,6 г, 1,67 ммоль) в DCM (50 мл) и затем в атмосфере азота на бане с ледяной водой последовательно добавляли DIPEA (0,83 мл, 5,02 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,51 мл, 3,01 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = от 0 до 5%) с получением соединения **36-e** (380 мг, 463%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 491,1 [M+1]⁺; хиральный-HPLC 100% (энантиомерный избыток %).

[1231] Синтез соединения **36-d**

[1232] При комнатной температуре растворяли соединение **36-e** (360 мг, 0,73 ммоль) в DMF (15 мл) и затем последовательно добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,2 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (238,6 мг, 0,81 ммоль). После завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры; реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3) и затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = от 0 до 40%) с получением соединения **36-d** (360 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 600,2 [M+1]⁺.

[1233] Синтез соединения **36-c**

[1234] При комнатной температуре растворяли соединение **36-d** (340 мг, 0,57 ммоль) в этилацетате (25 мл) и затем при комнатной температуре добавляли MCPBA (85%, 287,5 мг, 1,42 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = от 0 до 60%) с получением соединения **36-c** (320 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 632,2 [M+1]⁺.

[1235] Синтез соединения **36-b**

[1236] При комнатной температуре растворяли соединение **36-c** (300 мг, 0,47 ммоль) в толуоле (10 мл) и затем реакционную смесь охлаждали до 0°C; последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (109,3 мг, 0,95 ммоль) и t-BuONa (91,2 мг, 0,95 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = от 0 до 7%) с получением соединения **36-b** (290 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 667,3 [M+1]⁺.

[1237] Синтез соединения **36-a**

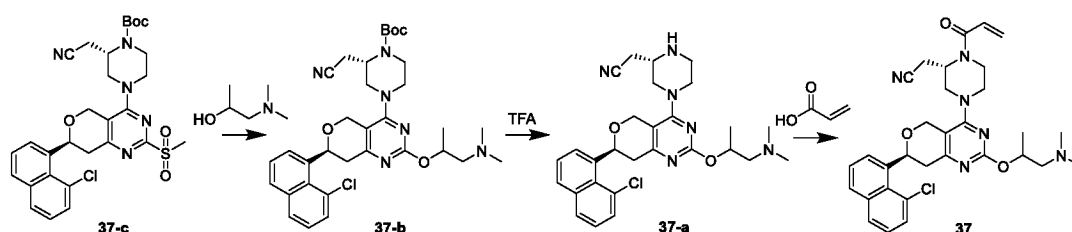
[1238] При комнатной температуре растворяли соединение **36-b** (200 мг, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и добавляли триметилйодсилан (0,21 мл, 1,5 ммоль) при перемешивании; смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов, гасили с помощью триэтиламина (1 мл) и концентрировали с получением соединения **36-a** (неочищенный продукт) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 533,3 [M+1]⁺.

[1239] Синтез соединения **36**

[1240] На ледяной бане в раствор соединения **36-a** (50 мг, 0,094 ммоль) и HATU (71,3 мг, 0,19 ммоль) в DMF (5 мл) соответственно добавляли DIPEA (60,6 мг, 0,47 ммоль) и 4-(диметиламино)-2-бутеновой кислоты гидрохлорид (23,3 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 5/1) с получением **36** (16 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 644,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 7,83 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 7,60 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,56 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H, J = 11,2, 3,2 Гц), 6,37-6,55 (m, 1H), 5,00 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 4,83 (d, 1H, J = 14,0 Гц), 4,55-5,10 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H, J = 10,8, 5,2 Гц), 4,21 (dd, 1H, J = 10,8, 6,4 Гц), 3,99 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 3,78-3,96 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 18,4, 2,8 Гц), 3,39-3,54 (m, 1H), 3,02-3,24 (m, 4H), 2,62-2,95 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 3H).

[1241] **Пример 33.** Способ синтеза соединения **37**



[1242] Синтез соединения **37-c**

[1243] Синтезировали **37-c** со ссылкой на синтез соединения **36-c**, где бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид заменяли трет-бутил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилатом.

[1244] Синтез соединения **37-b**

[1245] На ледяной бане в раствор **37-c** (200 мг, 0,34 ммоль) и 1-диметиламино-2-пропанола (68,9 мг, 0,67 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (64,3 мг, 0,67 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **37-b** (150 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 621,3 [M+H]⁺.

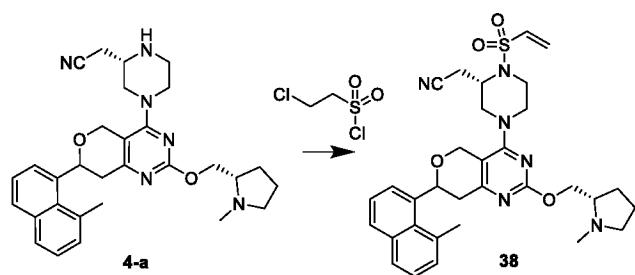
[1246] Синтез соединения **37-а**

[1247] В раствор **37-б** (150 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали до pH более 7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия на ледяной бане и экстрагировали этилацетатом; органический слой объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **37-а** (100 мг, 79%) в виде масла янтарного цвета. LC-MS (ESI): масса/заряд = 521,3 [M+1]⁺.

[1248] Синтез соединения **37**

[1249] При комнатной температуре в раствор **37-а** (100 мг, 0,19 ммоль) и HATU (145,9 мг, 0,38 ммоль) в DMF (5 мл) соответственно добавляли DIPEA (74,4 мг, 0,58 ммоль) и ациклическую кислоту (20,7 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением **37** (25 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 575,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,48-6,75 (m, 2H), 6,38 (d, 1H, J = 16,8 Гц), 5,83 (d, 1H, J = 10,8 Гц), 5,39-5,53 (m, 1H), 4,48-5,12 (m, 3H), 3,46-4,22 (m, 5H), 2,70-3,35 (m, 7H), 2,55-2,67 (m, 6H), 1,39 (dd, 3H, J = 6,0, 1,6 Гц).

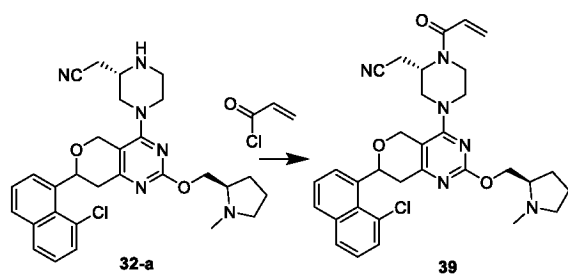
[1250] **Пример 34.** Способ синтеза соединения **38**



[1251] Синтез соединения **38**

[1252] При комнатной температуре в раствор соединения **4-a** (100 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) соответственно добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (47,7 мг, 0,29 ммоль) и триэтиламин (59,3 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения добавления неочищенный продукт получали путем концентрирования и затем очищали с помощью препаративной колоночной флэш-хроматографии с получением соединения **38** (40 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 603,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,84 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J = 16,8, 2,8 Гц), 6,34 (dd, 1H, J = 16,4, 2,0 Гц), 6,05 (dd, 1H, J = 9,6, 3,6 Гц), 5,97-6,00 (m, 1H), 4,88 (dd, 1H, J = 54,8, 13,6 Гц), 4,68 (dd, 1H, J = 35,2, 13,2 Гц), 4,44-4,51 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,42-3,98 (m, 4H), 2,96-3,31 (m, 5H), 2,92 (d, 3H, J = 12,8 Гц), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 4H).

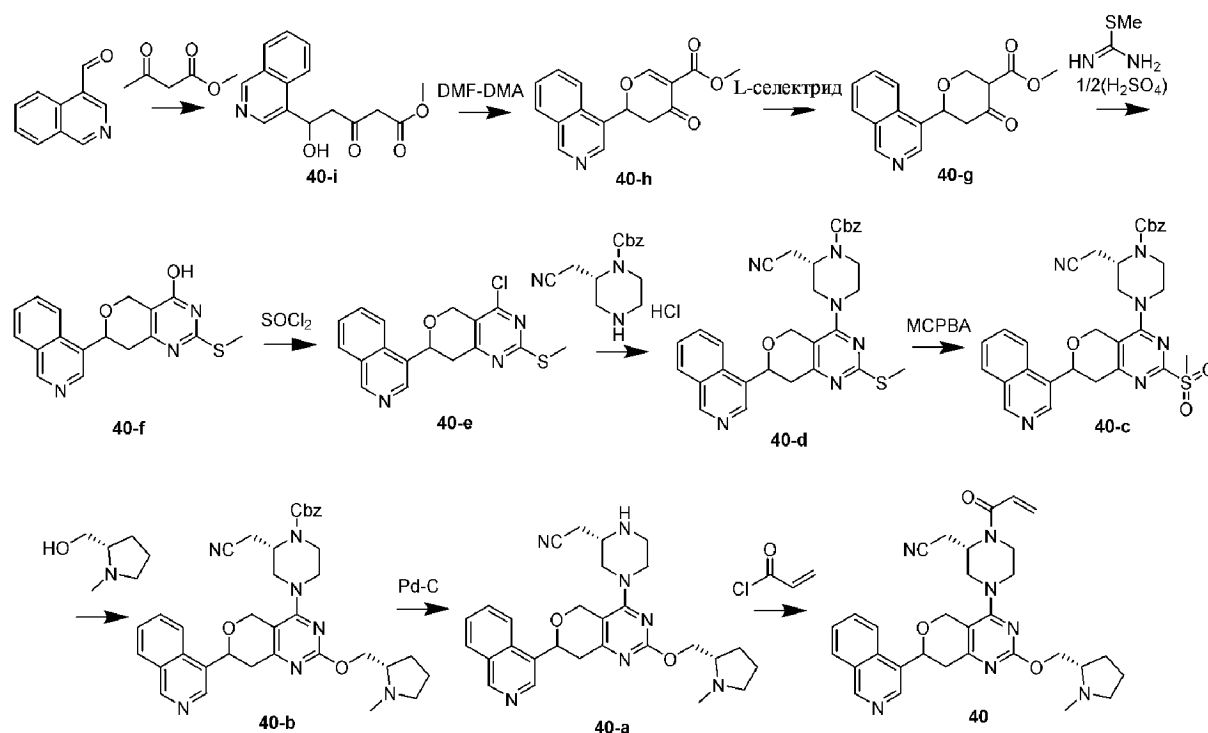
[1253] **Пример 35.** Способ синтеза соединения **39**



[1254] Синтез соединения **39**

[1255] При комнатной температуре растворяли соединение **32-a** (55 мг, 0,103 ммоль) в DCM (10 мл) и затем последовательно добавляли DIPEA (85 мкл, 0,515 ммоль) и акрилоилхлорид (14 мг, 0,155 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/10) с получением соединения **39** (20 мг, выход 33%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 587,3 [M+1]⁺.

[1256] **Пример 36.** Способ синтеза соединения **40**

[1257] Синтез соединения **40-i**

[1258] При комнатной температуре добавляли NaH (60%, 3,6 г, 90,0 ммоль) к THF (150 мл); в атмосфере азота добавляли метилацетоацетат (8 мл, 77,0 ммоль) при комнатной температуре. В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 36,0 мл, 90,0 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C . После завершения добавления реакцию поддерживали при данной температуре и перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли по каплям раствор соединения, представляющего собой 4-изохинолинкарбоксальдегид (5,0 г, 30,0 ммоль), в THF (150 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при низкой температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/3) с получением соединения **40-i** (6,2 г, 75,7%) в виде бледно-желтой жидкости. LC-MS (ESI): масса/заряд = 274,1 [M+H]⁺.

[1259] Синтез соединения **40-h**

[1260] Растворяли соединение **40-i** (6,2 г, 22,7 ммоль) в DCM (100 мл); в атмосфере азота добавляли DMF-DMA (4,05 г, 34,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,84 г, 34,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли дихлорметаном (200 мл); органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (400 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/3) с получением соединения **40-h** (5,3 г, 83%) в виде бледно-красной жидкости. LC-MS (ESI): масса/заряд = 283,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1261] Синтез соединения **40-g**

[1262] При -78°C в атмосфере азота к раствору соединения **40-h** (5,3 г, 18,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям борогидрид три-втор-бутиллития-тетрагидрофуран (1 M, 28,1 мл, 28,1 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа; реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3); органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/4) с получением соединения **40-g** (5,3 г, 100%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 286,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1263] Синтез соединения **40-f**

[1264] На бане с ледяной водой в раствор соединения **40-g** (5,3 г, 18,6 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли последовательно метилат натрия (10,0 г, 18,6 ммоль) и сульфат 2-метил-2-тиомочевина (10,6 г, 37,2 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Регулировали pH до 5 с помощью 1 M раствора хлористоводородной кислоты; твердое вещество осаждали, фильтровали, промывали водой (50 мл \times 3) и высушивали с получением неочищенного продукта **40-f** (3,1 г, 51%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1265] Синтез соединения **40-e**

[1266] На бане с ледяной водой при 0°C в раствор соединения **40-f** (1,3 г, 4,0 ммоль) в DCM (20 мл) и DMF (10 мл) добавляли тионилхлорид (2,5 мл); смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 3 часов, гасили путем добавления раствора ледяной воды (80 мл) и экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 2); органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/25) с получением соединения **40-e** (0,51 г, 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 344,1 [M+H]⁺.

[1267] Синтез соединения **40-d**

[1268] При комнатной температуре растворяли соединение **40-e** (0,51 г, 1,49 ммоль) в DMF (12 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,39 г, 3,0 ммоль) и бензил-(S)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (0,48 г, 1,6 ммоль). После завершения добавления в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2); органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3) и концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/1) с получением соединения **40-d** (0,7 г, 83%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 567,2 [M+H]⁺.

[1269] Синтез соединения **40-c**

[1270] Растворяли соединение **40-d** (0,7 г, 1,24 ммоль) в этилацетате (20 мл) и при комнатной температуре добавляли MCPBA (0,63 г, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **40-c**, который применяли непосредственно в следующей реакции.

[1271] Синтез соединения **40-b**

[1272] На бане с ледяной водой в раствор соединения **40-c** (0,66 г, 1,1 ммоль) в толуоле (10 мл) последовательно добавляли N-метил-L-пролинол (0,254 г, 2,2 ммоль) и t-BuONa (0,21 г, 2,2 ммоль). После завершения добавления в атмосфере азота смесь

перемешивали на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа и затем гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2); органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **40-b** (0,39 г, выход для двух стадий 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 634,0 [M+H]⁺.

[1273] Синтез соединения **40-a**

[1274] Охлаждали раствор соединения **40-b** (0,18 г, 0,28 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 М, 50 мл) до -78°C, дважды заменяли азотом, добавляли 10% Pd-C (55 мг) и трижды заменяли водородом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **40-a** (0,093 г, 66%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 500,2 [M+H]⁺.

[1275] Синтез соединения **40**

[1276] При комнатной температуре растворяли соединение **40-a** (0,09 г, 0,18 ммоль) в DCM (10 мл) и последовательно добавляли DIPEA (0,046 г, 0,36 ммоль) и акрилоилхлорид (27 мл, 0,27 ммоль). В атмосфере азота смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3); органическую фазу концентрировали; неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM = 1/9) с получением соединения **40** (13 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 554,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,25 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 8,27 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,88 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,61 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,72-6,90 (m, 1H), 6,31 (d, 1H, J = 15,6 Гц), 5,76-5,95 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 1H), 5,53 (t, 2H, J = 10,0 Гц), 4,43-4,47 (m, 3H), 3,38-4,21 (m, 3H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,93-3,20 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 3H), 2,30-2,44 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 1H).

[1277] **Пример 37.** Способ синтеза соединения **41**

[1282] На ледяной бане в раствор **37-с** (600 мг, 1,0 ммоль) и N-метил-L-пролинола (231 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (192,8 мг, 2,0 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **42-с** (550 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 633,2 [M+H]⁺.

[1283] Синтез соединения **42-b**

[1284] В реакционную колбу добавляли соединение **42-с** (150 мг, 0,24 ммоль), карбонат калия (4,91 мг, 0,04 ммоль) и диметилсульфоксид (2 мл). На ледяной бане добавляли по каплям H₂O₂ в водном растворе (30%, 107,4 мг, 0,95 ммоль); после завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день твердое вещество осаждали из реакционной смеси путем добавления воды и затем фильтровали; осадок на фильтре промывали водой и высушивали с получением **42-b** (130 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 651,3 [M+H]⁺.

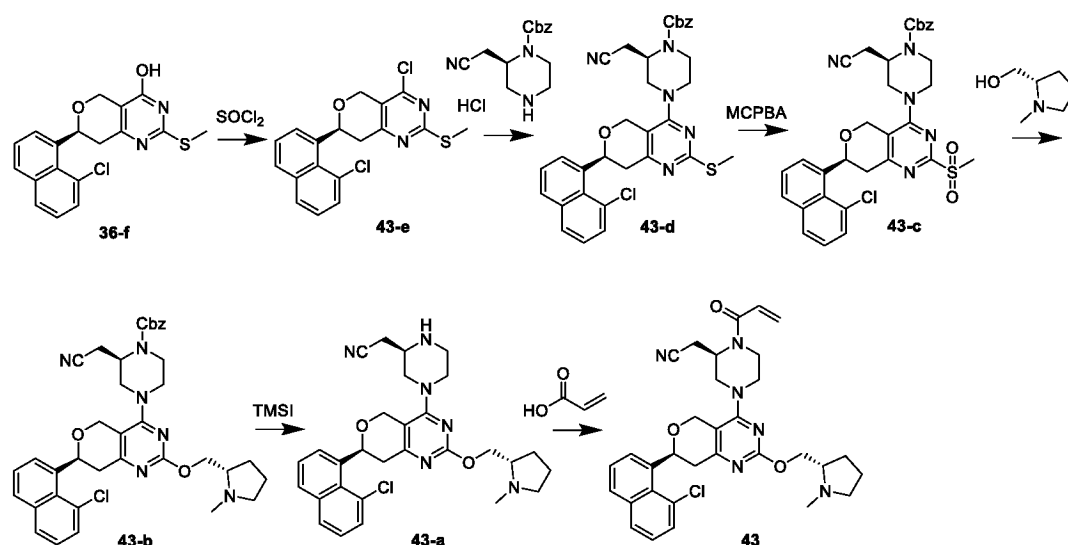
[1285] Синтез соединения **42-a**

[1286] В раствор **42-b** (130 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали до pH более 7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия на ледяной бане и экстрагировали этилацетатом; органический слой объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **42-a** (100 мг, 90%) в виде масла янтарного цвета. LC-MS (ESI): масса/заряд = 551,2 [M+1]⁺.

[1287] Синтез соединения **42**

[1288] При комнатной температуре в раствор **42-а** (100 мг, 0,18 ммоль) и НАТУ (138,0 мг, 0,36 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (70,4 мг, 0,54 ммоль) и 2-фторакриловую кислоту (24,5 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением **42** (60 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 623,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H, J = 6,8 Гц), 7,83 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 7,60 (dd, 1H, J = 7,2, 1,2 Гц), 7,55 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,46 (dd, 1H, J = 10,8, 3,2 Гц), 6,05-6,21 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,32 (dd, 1H, J = 47,6, 4,0 Гц), 5,20 (dd, 1H, J = 16,8, 3,6 Гц), 4,73-4,96 (m, 3H), 3,80-4,59 (m, 5H), 2,97-3,82 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,44-2,95 (m, 4H), 2,28-2,44 (m, 1H), 1,86-2,16 (m, 4H).

[1289] **Пример 39.** Способ синтеза соединения **43**



[1290] Синтез соединения **43-e**

[1291] На бане с ледяной водой в раствор **36-f** (4,0 г, 11,1 ммоль) в DMF (40 мл) и DCM (20 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (9,3 г, 78,0 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 4 часов. Реакционную смесь медленно добавляли по каплям в 60 мл воды; внутреннюю температуру контролировали на уровне от 0°C до 10°C и реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали насыщенным

бикарбонатом натрия и водой, концентрировали, суспендировали с помощью н-гептана, охлаждали до температуры от 0°C до 10°C, фильтровали и высушивали с получением соединения **43-e** (3,2 г, 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377,0 [M+H]⁺. Структуру данного соединения подтверждали с помощью анализа монокристаллов.

[1292] Синтез соединения **43-d**

[1293] При комнатной температуре в раствор **43-e** (150 мг, 0,40 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли соответственно DIPEA (154,2 мг, 1,19 ммоль) и бензил-(R)-2-цианометилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (134 мг, 0,52 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение двух часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления этилацетата, последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **43-d** (0,2 г, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 600,0 [M+H]⁺.

[1294] Синтез соединения **43-c**

[1295] На ледяной бане растворяли соединение **43-d** (0,2 г, 0,33 ммоль) в этилацетате (20 мл) и затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (143,8 мг, 0,83 ммоль); смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2); органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 2/1) с получением **43-c** (0,18 г, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 632,0 [M+1]⁺.

[1296] Синтез соединения **43-b**

[1297] На ледяной бане в раствор **43-c** (180 мг, 0,28 ммоль) и N-метил-L-пролинола (65,6 мг, 0,57 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (54,7 мг, 0,57 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После завершения добавления реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **43-b** (150 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 667,2 [M+H]⁺.

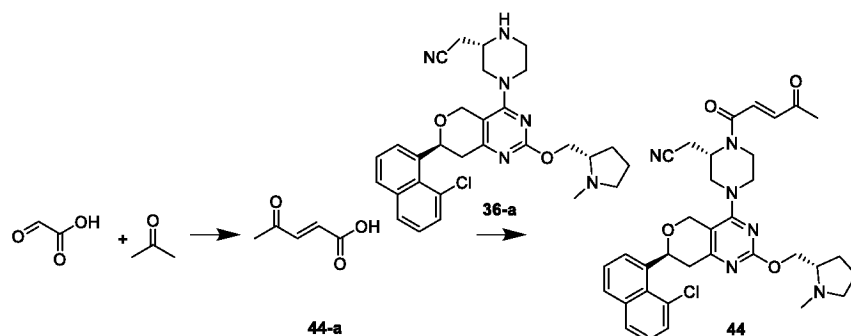
[1298] Синтез соединения **43-a**

[1299] При комнатной температуре в раствор **43-b** (150 мг, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли триметилдосилан (224,9 мг, 1,12 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 5 часов. После завершения добавления реагирующее вещество нейтрализовали триэтиламино (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением **43-a** (80 мг, 67%) в виде темно-серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 533,2 [M+H]⁺.

[1300] Синтез соединения **43**

[1301] При комнатной температуре в раствор **43-a** (80 мг, 0,15 ммоль) и HATU (114,1 мг, 0,30 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли соответственно N,N-диизопропилэтиламин (58,2 мг, 0,45 ммоль) и ациклическую кислоту (16,2 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением **43** (40 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 587,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,84 (t, 2H, J = 9,2 Гц), 7,61 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 7,38 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 6,53-6,75 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 16,4 Гц), 5,83 (d, 1H, J = 10,4 Гц), 4,82-5,03 (m, 3H), 3,74-4,75 (m, 5H), 3,23-3,71 (m, 6H), 3,02-3,19 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,90 (m, 2H), 2,01-2,30 (m, 4H).

[1302] **Пример 40.** Способ синтеза соединения **44**



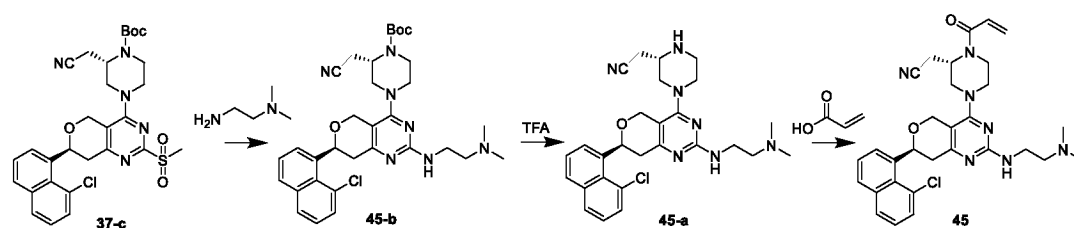
[1303] Синтез соединения **44-a**

[1304] При комнатной температуре в раствор соединения, представляющего собой глиоксиловую кислоту (50% в H₂O, 2 г, 13,5 ммоль), в ацетоне (20 мл) добавляли гидрохлорид морфолина (1,67 г, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения добавления ацетон удаляли путем концентрирования. Неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **44-a** (0,5 г, 32%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 115,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (bs, 1H), 6,80 (d, 1H, *J* = 16 Гц), 6,66 (d, 1H, *J* = 16 Гц), 2,34 (s, 3H).

[1305] Синтез соединения **44**

[1306] В раствор **36-a** (50 мг, 0,094 ммоль) и HATU (71,3 мг, 0,19 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли соответственно N,N-диизопропилэтиламин (36,4 мг, 0,28 ммоль) и **44-a** (10,1 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением соединения **44** (25 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 629,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H, *J* = 6,8 Гц), 7,83 (t, 2H, *J* = 8,8 Гц), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,2 Гц), 7,56 (t, 1H, *J* = 4,0 Гц), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,6 Гц), 7,07-7,17 (m, 1H), 6,49-6,53 (m, 1H), 4,51-5,14 (m, 3H), 4,44 (dd, 1H, *J* = 10,4, 5,2 Гц), 4,18 (dd, 1H, *J* = 10,8, 2,4 Гц), 3,36-4,02 (m, 5H), 2,64-3,30 (m, 7H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27-2,63 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 1,70-1,94 (m, 3H).

[1307] **Пример 41.** Способ синтеза соединения **45**



[1308] Синтез соединения **45-b**

[1309] При комнатной температуре в раствор **37-c** (150 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли N,N-метилэтилендиамин (110,5 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **45-b** (130 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 606,2 [M+H]⁺.

[1310] Синтез соединения **45-a**

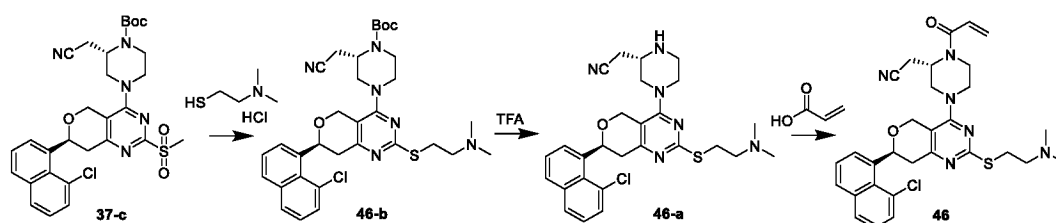
[1311] В раствор **45-b** (130 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали до pH более 7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия на ледяной бане и экстрагировали этилацетатом; органический слой объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **45-a** (80 мг, 74%) в виде масла янтарного цвета. LC-MS (ESI): масса/заряд = 506,2 [M+1]⁺.

[1312] Синтез соединения **45**

[1313] При комнатной температуре в раствор **45-a** (80 мг, 0,16 ммоль) и HATU (120,2 мг, 0,32 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли соответственно DIPEA (61,3 мг, 0,48 ммоль) и ациклическую кислоту (17,1 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением **45** (15 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 560,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,82 (t, 2H, J = 7,6 Гц), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,52-6,66 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H, J = 10,8, 3,2 Гц), 6,38 (d, 1H, J = 16,4 Гц), 5,77-5,86 (m, 1H), 5,42-5,55 (m, 1H), 4,47-5,15 (m, 3H), 3,25-4,06 (m, 8H), 2,89-3,09 (m, 1H), 2,59-2,88 (m, 5H), 2,41 (s, 6H).

[1314] **Пример 42.** Способ синтеза соединения **46**



[1315] Синтез соединения **46-b**

[1316] При комнатной температуре в раствор **37-c** (200 мг, 0,33 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли гидрохлорид 2-диметиламиноэтантола (236,8 мг, 1,67 ммоль) и триэтиламин (338,4 мг, 3,34 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения добавления реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному выпариванию с получением коричневого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением **46-b** (100 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 623,2 [M+H]⁺.

[1317] Синтез соединения **46-a**

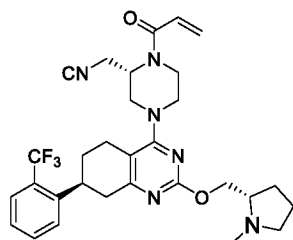
[1318] В раствор **46-b** (100 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения добавления реакцию смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали до pH более 7 с помощью

насыщенного раствора бикарбоната натрия на ледяной бане и экстрагировали этилацетатом; органический слой объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **46-а** (70 мг, 83%) в виде масла янтарного цвета. LC-MS (ESI): масса/заряд = 523,0 [M+1]⁺.

[1319] Синтез соединения **46**

[1320] При комнатной температуре в раствор **46-а** (70 мг, 0,16 ммоль) и HATU (101,8 мг, 0,27 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (51,9 мг, 0,40 ммоль) и ациклическую кислоту (14,5 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердое вещество осаждали путем медленного добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали с получением неочищенного продукта, который затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 10/1) с получением **46** (15 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 577,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,95-8,04 (m, 3H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 1H), 6,78-6,98 (m, 1H), 6,34-6,47 (m, 1H), 5,76-6,21 (m, 1H), 4,54-5,16 (m, 3H), 3,78-4,49 (m, 3H), 3,37-3,77 (m, 6H), 3,02-3,28 (m, 6H), 2,61-3,04 (m, 7H), 2,26-2,43 (m, 1H).

[1321] **Пример 43.** Синтез соединения сравнения **3'**



[1322] Соединение сравнения **3'** синтезировали со ссылкой на способ в патенте WO 2019155399 A1.

[1323] **Пример 1 эффективности.** Эксперименты для испытания соединений в отношении ингибирования пролиферации на клеточных линиях NCI-H358, A549 и A375 с помощью способа СТГ

[1324] NCI-H358 представляла собой клетку немелкоклеточного рака легкого человека с мутацией G12C KRAS; A549 представляла собой клетку немелкоклеточного рака

легкого человека с мутацией G12V KRAS, и A375 представляла собой клетку злокачественной меланомы дикого типа. Ингибирующие эффекты соединений в отношении различных мутаций оценивали с помощью испытания активности таких соединений в отношении ингибирования пролиферации на трех клеточных линиях.

[1325] Добавляли 40 мкл тестируемой клеточной суспензии в каждую лунку (за исключением периферических лунок) трех 384-луночных планшетов (планшет 1: клеточная суспензия NCI-H358; планшет 2: клеточная суспензия A549; планшет 3: клеточная суспензия A375). Планшеты помещали на ночь в инкубатор с диоксидом углерода. В каждую лунку добавляли полученные соединения (делали 3-кратные разбавления для получения 10 градиентных значений концентрации соединений). Планшеты инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение 120 часов. В 384-луночные планшеты добавляли 25 мкл реагента CellTiter Glo и смесь перемешивали в темноте в течение 10 минут и инкубировали в течение 10 минут. Планшеты считывали на планшет-ридере EnVision. Применяли XLFit для построения кривых эффективности ингибирования и рассчитывали значения IC₅₀. Таблица 1 демонстрирует результаты активности представленных соединений. “*” означает “IC₅₀ > 1 мкМ” и “***” означает “IC₅₀ ≤ 1 мкМ”. “---” означает неопределенное.

[1326] Таблица 1. Активность иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении ингибирования пролиферации на клетках H358, клетках A549 и клетках A375

Соединение №	IC ₅₀ (мкМ):	IC ₅₀ (мкМ):	IC ₅₀ (мкМ):
	(H358)	(A549)	(A375)
1	* (> 10)	* (> 10)	---
2	**	*	---
2-1	**	*	*
2-2	** (0,0025)	*	*
3	**	*	---

3-1	**	*	*
3-2	**	*	*
4	**	*	---
4-1	**	*	*
4-2	**	*	*
5	**	*	---
6-2	**	*	---
7	**	*	---
8	**	*	---
9	**	*	---
10	**	*	*
11-2	**	*	*
12	**	*	*
13	**	*	*
12-2	**	*	*
13-2	**	*	*
14	**	*	*
15	**	*	*
16	**	*	*
17	**	*	*
18-2	** (0,013)	*	*

19-2	**	*	*
24	**	*	*
25	**	*	*
30	**	*	*
31	**	*	*
32-2	**	*	*
Соединение сравнения 1'	0,0073	---	---
Соединение сравнения 2'	0,0394	---	---

[1327] Из результатов вышеуказанных тестов можно определить, что соединения по настоящему изобретению обладают значительным действием ингибирования пролиферации в отношении клеток NCI-H358, но характеризуются слабой активностью в отношении ингибирования пролиферации в отношении клеток A549 и клеток A375.

[1328] Кроме того, соединения с пиранопиримидиновым остовом 2-2 и 18-2 по настоящему изобретению и соответствующие соединения с пиперидинопиримидиновым остовом, соединение сравнения 1' и соединение сравнения 2' сравнивали с точки зрения активности. Из результатов видно, что активность соединения 2-2 была значительно лучше, чем у соответствующего соединения сравнения 1', и активность соединения 18-2 была значительно лучше, чем у соответствующего соединения сравнения 2'.

[1329] Пример эффективности 2

[1330] Эксперименты для испытания соединений в отношении ингибирования пролиферации на клеточных линиях NCI-H358 с помощью способа CTG

[1331] Операция была такой же, как и в примере 1.

[1332] Эксперименты для испытания соединений в отношении ингибирования пролиферации на клеточных линиях MIA PaCa-2 с помощью способа CTG

[1333] Добавляли 40 мкл клеточной суспензии MIA PaCa-2 в каждую лунку (за исключением периферийных лунок) 384-луночных планшетов. Планшеты помещали на ночь в инкубатор с диоксидом углерода. В каждую лунку добавляли полученные соединения (делали 3-кратные разбавления для получения 10 градиентных значений концентрации соединений). Планшеты инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение 120 часов. В 384-луночные планшеты добавляли 25 мкл реагента CellTiter Glo и смесь перемешивали в темноте в течение 10 минут и инкубировали в течение 10 минут. Планшеты считывали на планшет-ридере EnVision. Применяли XLFit для построения кривых эффективности ингибирования и рассчитывали значения IC₅₀. Таблица 1 демонстрирует результаты активности представленных соединений. “*” означает “IC₅₀ > 1 мкМ” и “**” означает “IC₅₀ ≤ 1 мкМ”. “---” означает неопределенное.

[1334] MIA PaCa-2 представляла собой раковую клетку поджелудочной железы человека с мутацией G12C KRAS. Активность соединений можно оценить путем обнаружения активности таких соединений в отношении ингибирования пролиферации на такой клеточной линии.

[1335] Таблица 2. Активность иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении ингибирования пролиферации на клетках H358 и MIA PaCa-2

Соединение №	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)
	H358	MIA PaCa-2
2-2	2,5	1,9
Соединение сравнения 1'	7,3	3,9
Соединение сравнения 3'	---	8,3
18-2	13,0	9,9
Соединение сравнения 2'	39,4	36,4
35	---	**

36	**	---
37	**	---
38	---	**
40	---	**
41	**	---
43	**	---
44	**	---
45	**	---
46	**	----

[1336] Из результатов видно, что активность соединения 2-2 была значительно лучше, чем у соответствующих соединений сравнения 1' и 3', а активность соединения 18-2 была значительно лучше, чем у соответствующего соединения сравнения 2'.

[1337] **Пример эффективности 3.** Активность ингибирования метаболических ферментов *in vitro*

[1338] Цель теста: В этом тесте микросомы печени человека и субстраты, специфичные для ферментов СУР, применяли для проверки эффекта различных значений концентрации тестируемых соединений на скорость метаболизма субстратов, специфичных для ферментов, чтобы определить ингибирующее действие таких соединений в отношении ферментов СУР в микросомах печени человека.

[1339] Процедура проведения опыта:

[1340] 1. получение 100 мМ калий-фосфатного буфера (рН 7,4);

[1341] 2. получение исходных растворов соединений, подлежащих тестированию (10 мМ), растворов NADPH (8 мМ, что в 4 раза превышает конечную концентрацию), исходных растворов соединений в качестве положительного контроля, исходных растворов субстратов и растворов микросом печени человека (см. таблицу ниже);

[1342] 3. получение растворов соединений, подлежащих тестированию: растворение 8 мкл 10 мМ исходного раствора соединений, подлежащих тестированию, в 12 мкл ацетонитрила и затем применение смешанного раствора 40% DMSO и 60% ацетонитрила для выполнения градиентного разбавления 1:3 следующим образом (где концентрация в 400 раз превышала конечную концентрацию): 4 мМ, 1,333 мМ, 0,444 мМ, 0,148 мМ, 0,0494 мМ, 0,0165 мМ, 0,00549 мМ и 0 мМ.

[1343] 4. получение растворов ингибиторов положительного контроля: растворение 8 мкл исходных растворов ингибиторов положительного контроля в 12 мкл ацетонитрила и затем применение смешанного раствора 40% DMSO и 60% ацетонитрила для выполнения градиентного разбавления 1:3 следующим образом (где концентрация в 400 раз превышала конечную концентрацию, что описано в таблице ниже);

[1344] 5. получение смешанных растворов соединений, подлежащий тестированию, и микросом печени человека: добавление 400 мкл 0,2 мг/мл микросом печени человека в 96-луночный планшет и добавление 2 мкл растворов соединений, подлежащих тестированию, в концентрации в 400 раз выше, чем у микросом;

[1345] 6. получение смешанных растворов соединений положительного контроля и микросом печени человека: добавление 200 мкл микросом печени человека с концентрацией 0,2 мг/мл в 96-луночный планшет и добавление 1 мкл разбавленных растворов соединений положительного контроля;

[1346] 7. дозирование 30 мкл смешанных растворов соединений и микросом печени человека в 96-луночный планшет и затем добавление 15 мкл растворов субстрата; добавление 15 мкл предварительно нагретых растворов NADPH в предварительно нагретую реакционную пластину и равномерное перемешивание для начала реакции;

[1347] 8. инкубация реакционного планшета при 37°C; 3A4 подвергали реакции в течение 5 минут; 1A2, 2C9 и 2D6 подвергали реакции в течение 10 минут; 2C19 подвергали реакции в течение 45 минут;

[1348] 9. после завершения добавления добавление 120 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, для прекращения реакции; после завершения реакции встряхивание образца на шейкере при 600 об./мин. в течение 10 минут и его центрифугирование при 3220 g в течение 15 минут; после центрифугирования отбор

50 мкл надосадочной жидкости и смешивание его с 50 мкл воды для анализа с помощью LC-MS/MS.

фермент	Субстрат	Концентрация исходного раствора	Конечная концентрация (мкМ)	Соединение в качестве положительного контроля	Концентрация исходного раствора	Исходная конечная концентрация (мкМ)	Концентрация микросом печени человека (мг/мл)	Время инкубации (мин.)
1A2	Фенацетин	6 мМ в ACN	30	α -нафтофлавон	0,3 мМ в DMSO	0,3	0,1	10
2C9	Диклофенак	10 мМ в H ₂ O	10	Сульфазол	10 мМ в DMSO	10	0,1	10
2C19	S-мефентоин	35 мМ в ACN	35	Омепразол	100 мМ в DMSO	100	0,5	45
2D6	Буфупролол	10 мМ в H ₂ O	10	Хинидин	2,5 мМ в DMSO	2,5	0,1	10
3A4	Тестостерон	10 мМ в ACN	80	Кетоконазол	2,5 мМ в DMSO	2,5	0,1	5
	Мидазолам	1 мМ в ACN	5					

[1349] Данные обработки:

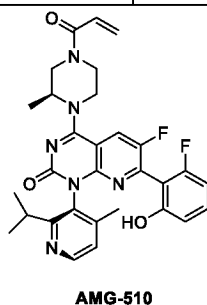
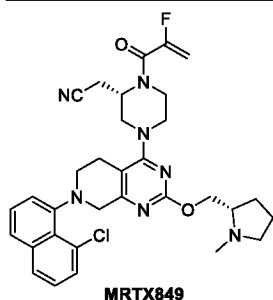
[1350] В соответствии со следующим уравнением, данные наносили на график и подбирали кривую с применением модели доза-реакция в программном обеспечении GraphPad Prism для расчета IC₅₀.

[1351] $Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{-(\text{Log IC}_{50} - X) \times \text{угол наклона}})$

[1352] X представляет собой логарифм концентрации ингибитора, а Y представляет собой относительную активность фермента при определенной концентрации ингибитора (относительно условий без ингибитора).

[1353] Результаты испытания:

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)					
	CYP1A 2	CYP2C 9	CYP2C1 9	CYP2D 6	CYP3A4 (Мидазолам)	CYP3A4 (Тестостерон)
18-2	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
MRTX849	> 10	2,29	> 10	> 10	5,92	7,85
AMG-510	> 10	> 10	> 10	> 10	4,46	> 10

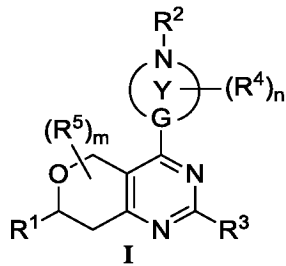


[1354] Результаты показывают, что IC₅₀ ингибирования 18-2 изоферментов CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) составляет > 10, > 10, > 10, > 10 и > 10 соответственно, что указывает на то, что это соединение характеризуется слабым ингибированием всех метаболических ферментов (IC₅₀ > 10 мкмоль/л), и было лучше, чем текущие клинические соединения MRTX849 и AMG-510.

[1355] Хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны выше, специалисту в данной области техники будет понятно, что они являются просто иллюстративными, и что в эти варианты осуществления могут быть внесены различные изменения или модификации, не отступая от принципа и сущности настоящего изобретения. Следовательно, объем охраны настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение,



где R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-C(=O)R^{65}$, $-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)OR^{66}$, $-C(=O)NR^{69}R^{610}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, C_{6-20} арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-6-3} , “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6-5} , или “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6-6} ;

R^{1-6-1} , R^{1-6-2} , R^{1-6-3} , R^{1-6-4} , R^{1-6-5} и R^{1-6-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{65-2}$, $-NR^{63-2}R^{64-2}$, $-C(=O)OR^{66-2}$ или $-C(=O)NR^{69-2}R^{610-2}$;

R^{65} , R^{65-2} , R^{63} , R^{63-2} , R^{64} , R^{64-2} , R^{66} , R^{66-2} , R^{69} , R^{69-2} , R^{610} и R^{610-2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

m равняется 0, 1 или 2;

R⁵ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой -OR³¹, -SR³² или -NR³³R³⁴;

R³¹, R³² и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹; R³³ независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

R³¹⁻¹ независимо представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16}, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15}, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4};

R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

R^d, R^{d1}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻²;

R¹⁻⁸⁻¹ и R¹⁻⁸⁻² независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкокси, -C(=O)R^{e9}, -NR^{e10}R^{e11}, -C(=O)OR^{e12} или -C(=O)NR^{e13}R^{e14};

R^{e5}, R^{e6}, R^{e7}, R^{e8}, R^{e9}, R^{e10}, R^{e11}, R^{e12}, R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

G представляет собой N, C или CH;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , оксо, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$;

R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} -алкокси, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv CR^f$, $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$ или $-S(=O)_2-C\equiv CR^f$;

R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} -алкил;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $C(=O)$ -или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

2. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} -алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

и/или m равняется 0;

и/или R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$; R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , или $-NR^{e1}R^{e2}$; R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$; R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

и/или кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо; G представляет собой N, C или CH;

и/или n равняется 0 или 1; R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4+1} ; R^{4+1} независимо представляет собой циано;

и/или R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ; R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$; R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6 членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

3. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ; R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ; R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

и/или R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$; R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , или $-NR^{e1}R^{e2}$; R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

и/или кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо; G представляет собой N;

и/или n равняется 0 или 1; R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ; R^{4-1} независимо представляет собой циано;

и/или R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

4. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ; R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ; R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

и/или R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$; R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более

R^{d15} , или $-NR^{e1}R^{e2}$; R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген; R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

и/или n равняется 0 или 1; R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ; R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил, циано или $-C(=O)NR^{4c}R^{4f}$; R^{4c} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

и/или R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $C(=O)-$ или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ; R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$; R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

5. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где

R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$; R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , или $-NR^{e1}R^{e2}$; R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген; R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

и/или n равняется 0 или 1; R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ; R^{4-1} независимо представляет собой гидроксил или циано;

и/или R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$; R^a независимо представляет собой водород или галоген; R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ; R^{b-1} независимо представляет собой $-NR^{10j}R^{10k}$; R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к

которому они присоединены, образуют “4-6 членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”.

6. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой вариант 1, вариант 2, вариант 3, вариант 4, вариант 5, вариант 6 или вариант 7:

вариант 1:

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$,

R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ,

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$,

R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

G представляет собой N, C или CH;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

R^{4-1} независимо представляет собой циано;

R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”;

вариант 2:

R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{e1} , R^{e2} и R^{d15} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

G представляет собой N;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

R^{4-1} независимо представляет собой циано;

R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

вариант 3:

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-8-1} , гидроксил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^{1-8-1} независимо представляет собой галоген; R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} и R^{e8} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спирокольцо;

G представляет собой N, C или CH;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

R^{4-1} независимо представляет собой циано или гидроксил;

R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”;

вариант 4:

R^1 представляет собой C_{6-20} -арил или C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} ;

R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

G представляет собой N;

n равняется 0 или 1;

R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

R⁴⁻¹ независимо представляет собой циано;

R² представляет собой -C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f);

R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, или C₁₋₆-алкил, или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R^{b-1};

R^{b-1} независимо представляет собой -NR^{10j}R^{10k};

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил или R^{10j} и R^{10k}, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”;

вариант 5:

R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶, или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁷;

R¹⁻⁶ и R¹⁻⁷ независимо представляют собой галоген, гидроксил, -C(=O)R⁶⁵, -NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)OR⁶⁶, -C(=O)NR⁶⁹R⁶¹⁰, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀циклоалкил, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома,

выбранных из одного или более из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻¹, C₁₋₆алкокси, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻², C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻³, “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁵, или “5-7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻⁶⁻⁶.

R¹⁻⁶⁻¹, R¹⁻⁶⁻², R¹⁻⁶⁻³, R¹⁻⁶⁻⁴, R¹⁻⁶⁻⁵ и R¹⁻⁶⁻⁶ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, -C(=O)R⁶⁵⁻², -NR⁶³⁻²R⁶⁴⁻², -C(=O)OR⁶⁶⁻² или -C(=O)NR⁶⁹⁻²R⁶¹⁰⁻².

R⁶⁵, R⁶⁵⁻², R⁶³, R⁶³⁻², R⁶⁴, R⁶⁴⁻², R⁶⁶, R⁶⁶⁻², R⁶⁹, R⁶⁹⁻², R⁶¹⁰ и R⁶¹⁰⁻² независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

m равняется 0, 1 или 2;

R⁵ независимо представляет собой C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой -OR³¹, -SR³² или -NR³³R³⁴;

R³¹, R³², R³³ и R³⁴ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³¹⁻¹;

R³¹⁻¹ независимо представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R^{d16}, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15}, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4};

R^{d15} и R^{d16} независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻¹, гидроксил, C₁₋₆алкокси, галоген, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

R^d, R^{d1}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻⁸⁻²;

R^{1-8-1} и R^{1-8-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спиро-кольцо;

G представляет собой N, C или CH;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , оксо, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$;

R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкокси, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C\equiv CR^f$, $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$ или $-S(=O)_2-C\equiv CR^f$;

R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, дейтерий, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют "4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N";

вариант б:

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

R^{1-6} и R^{1-7} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , или C_{1-6} алкокси, замещенный одним или более R^{1-6-2} ; R^{1-6-1} и R^{1-6-2} независимо представляют собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо или спиро-кольцо;

G представляет собой N, C или CH;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

R^{4-1} независимо представляет собой циано, гидроксил или $-C(=O)NR^{4c}R^{4f}$, R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$, $-C(=O)-C \equiv C-Me$ или $-S(=O)_2-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил- $C(=O)-$ или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{b-1} ;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^{10j}R^{10k}$;

R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил или R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”;

вариант 7:

R^1 представляет собой C_{6-20} -арил, “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{1-6} , или “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-7} ;

R^{1-6} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} ;

R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген;

m равняется 0;

R^3 представляет собой $-OR^{31}$, $-SR^{32}$ или $-NR^{33}R^{34}$;

R^{31} , R^{32} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ; R^{33} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} ;

R^{31-1} независимо представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N; гетероциклическое кольцо представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо или частично насыщенное гетероциклическое кольцо; гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо;

G представляет собой N;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

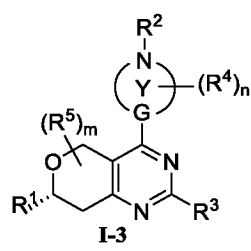
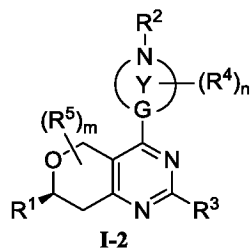
R^{4-1} независимо представляет собой циано или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$; R^{4e} и R^{4f} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^2 представляет собой CN, $-C(=O)-C(R^a)=C(R^b)(R^f)$;

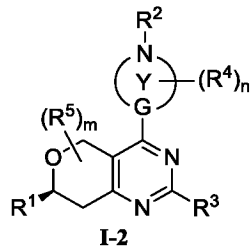
R^a независимо представляет собой водород или галоген;

R^b и R^f независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, или C_{1-6} -алкил- $C(=O)-$.

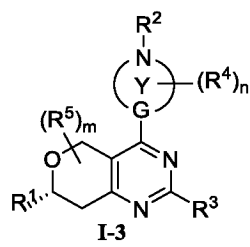
7. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по любому из пп. 1-6, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется следующей структурой:



или представляет собой “смесь



и



с молярным соотношением, например, 1:1”;

и/или если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, то C_{6-20} арил представляет собой фенил или нафтил;

и/или если R^1 представляет собой “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, то “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N” представляет собой “9-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”;

и/или если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил представляет собой фенил или нафтил;

и/или если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то “более R^{1-6} ” представляет собой два или три R^{1-6} ;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то “более R^{1-6-1} ” представляет собой два или три R^{1-6-1} ;

и/или если R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

и/или если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} -алкил представляет собой C_{1-4} -алкил;

и/или если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то “более R^{31-1} ” представляет собой два или три R^{31-1} ;

и/или если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”;

и/или если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “более R^{d15} ” представляет собой два или три R^{d15} ;

и/или если R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой C_{1-4} -алкил;

и/или если R^{d15} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

и/или если R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой C_{1-4} -алкил;

и/или если кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, то 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, представляет собой 6-9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 атомов N;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой C_{1-4} -алкил;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то “более R^{4-1} ” представляет собой два или три R^{4-1} ;

и/или если R^a независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то “более R^{b-1} ” представляет собой два или три R^{b-1} ;

и/или если R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил.

8. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 7, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где если R^1 представляет собой “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, то “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, представляет собой изохинолил;

и/или если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил представляет собой фенил или 1-нафтил;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор или хлор;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор;

и/или если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

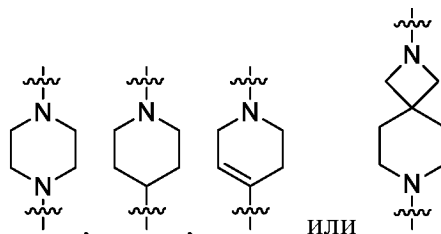
и/или если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, представляет собой “5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из O и N”;

и/или если R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^{d15} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор;

и/или если R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если кольцо Y представляет собой 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов N, то 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее



от 1 до 4 атомов N, представляет собой , или , которое на своем верхнем конце присоединено к R^2 ;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

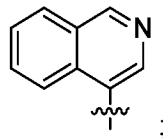
и/или если R^a независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

и/или если R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

9. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 8, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где если R^1 представляет собой “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N”, то “5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из



одного или более из O, S и N”, представляет собой

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

и/или если R^{1-6} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-6-1} , представляет собой трифторметил;

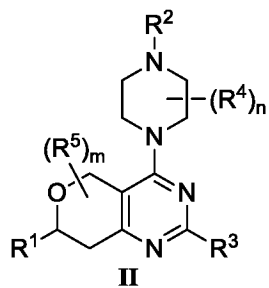
и/или если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

и/или если R^{31-1} независимо представляет собой “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, замещенный одним или более R^{d15} , то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, представляет собой тетрагидропирролил;

и/или если R^{d15} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

и/или если R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил или этил;

и/или кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой



I, характеризуется следующей структурой:

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

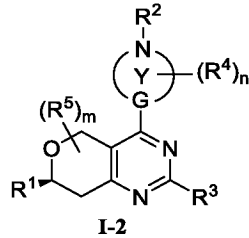
и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{b-1} , то C_{1-6} алкил представляет собой метил;

и/или если R^{10j} и R^{10k} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил.

10. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 9, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где

кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I,



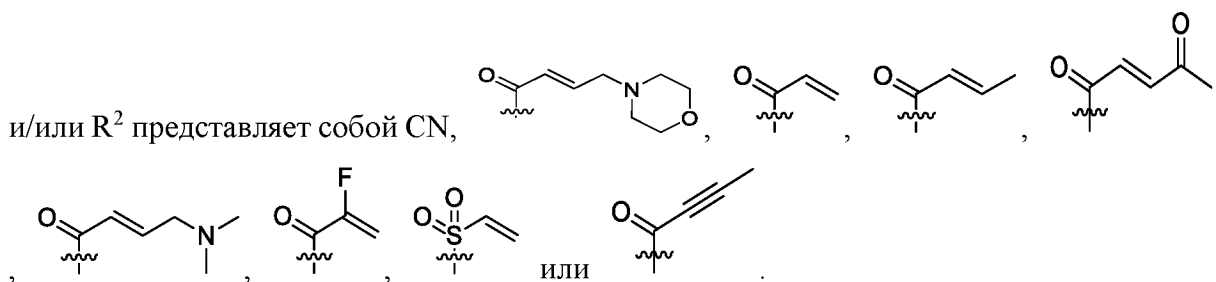
характеризуется следующей структурой:

и/или если R³³ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, то C₁₋₆алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил или может представлять собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

и/или если R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁺¹, то C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁺¹, представляет собой гидроксиметил,



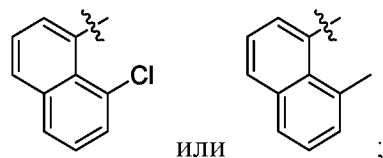
и/или если R^b и R^f независимо представляют собой C₁₋₆алкил-C(=O)-, то C₁₋₆алкил в C₁₋₆алкил-C(=O)- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил или может представлять собой метил;



11. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 9, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где

если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил,

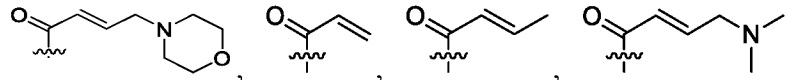
замещенный одним или более R^{1-6} , представляет собой ,

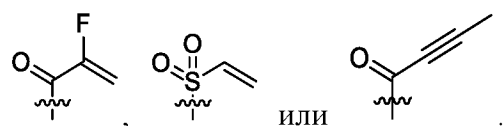


и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , представляет собой гидроксиметил или цианометил;

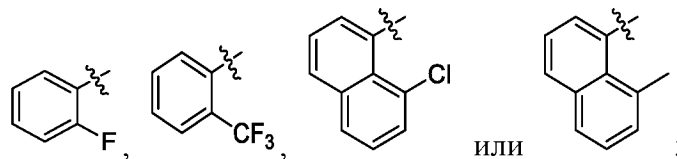
и/или если R^{10j} и R^{10k} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, то “4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из одного или более из O и N”, представляет собой “5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома,

выбранных из O и N”, или может представлять собой ;

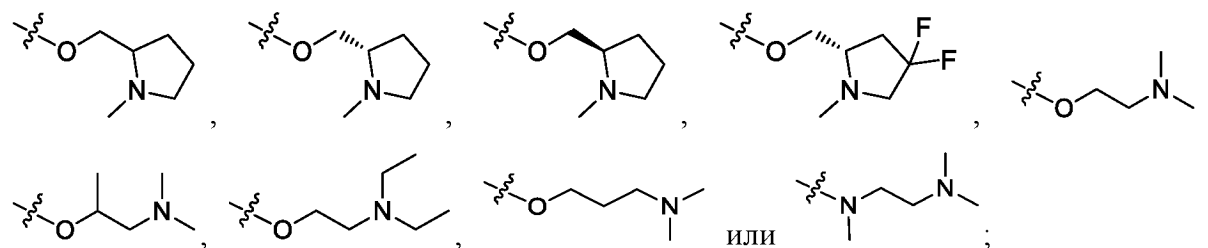
и/или R^2 представляет собой ,



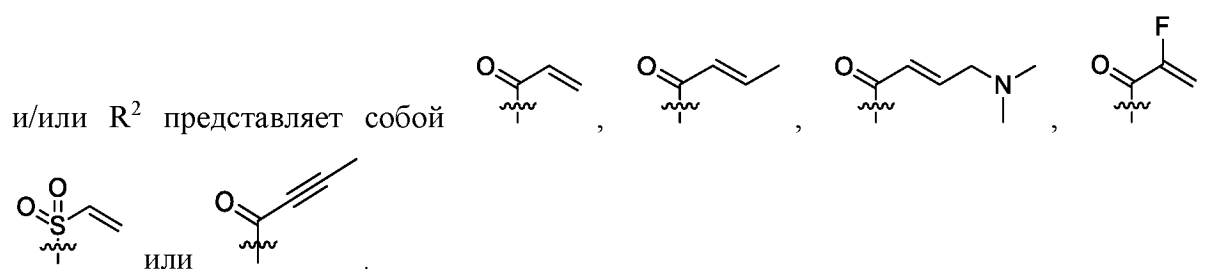
12. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 9, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где если R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} , то C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-6} ,

представляет собой ,

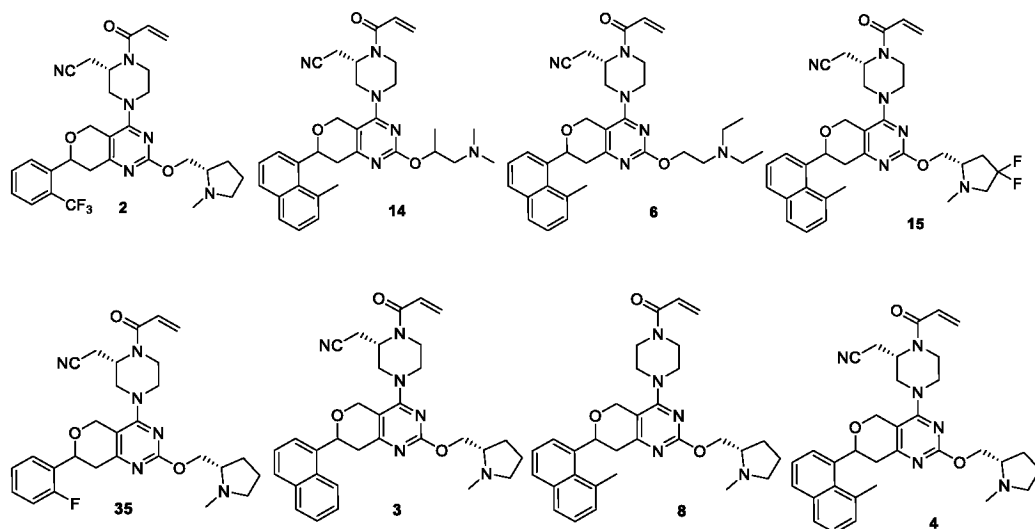
и/или если R^{31} , R^{33} и R^{34} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , то C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{31-1} , представляет собой

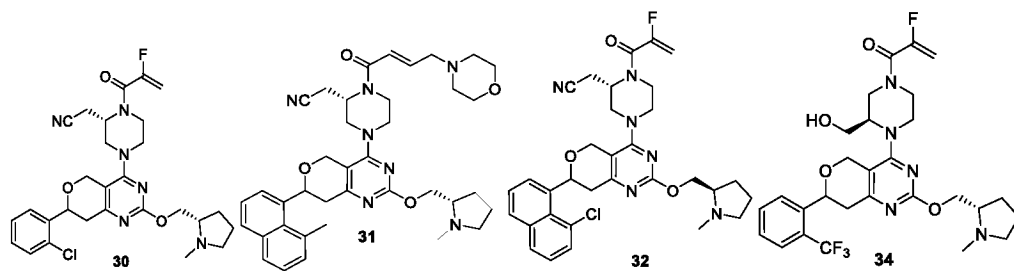
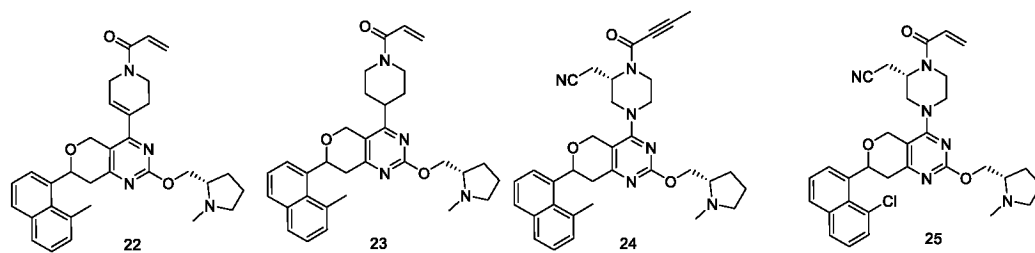
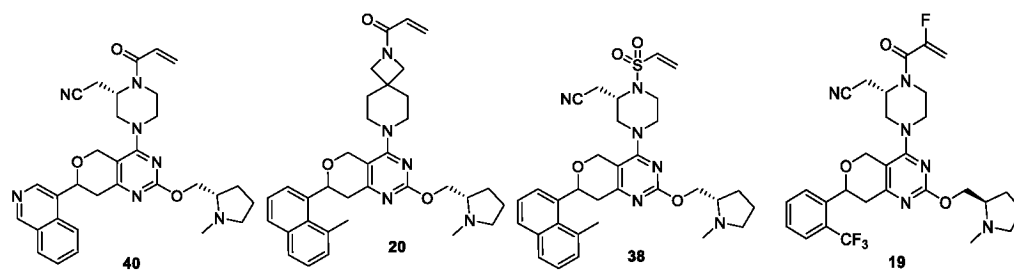
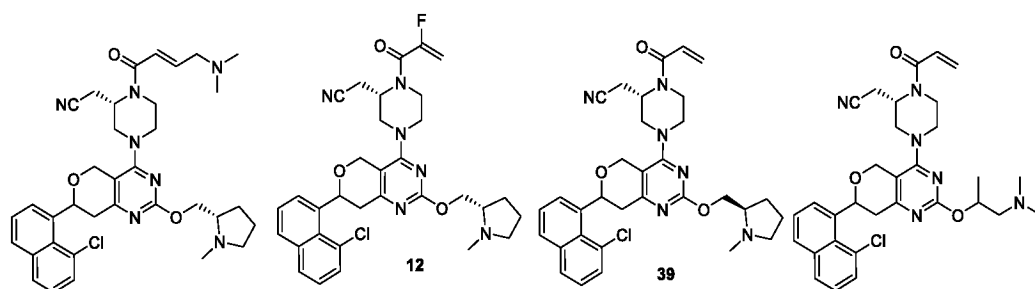
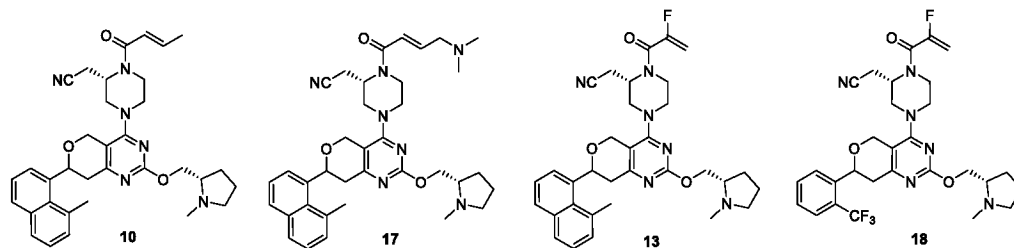
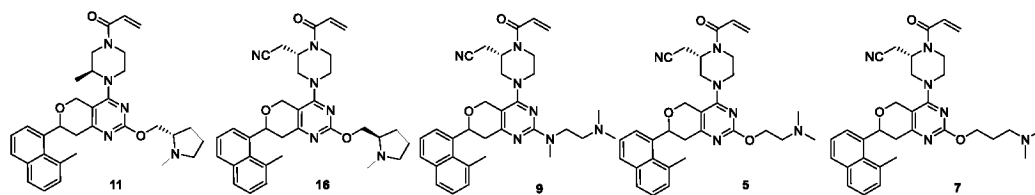


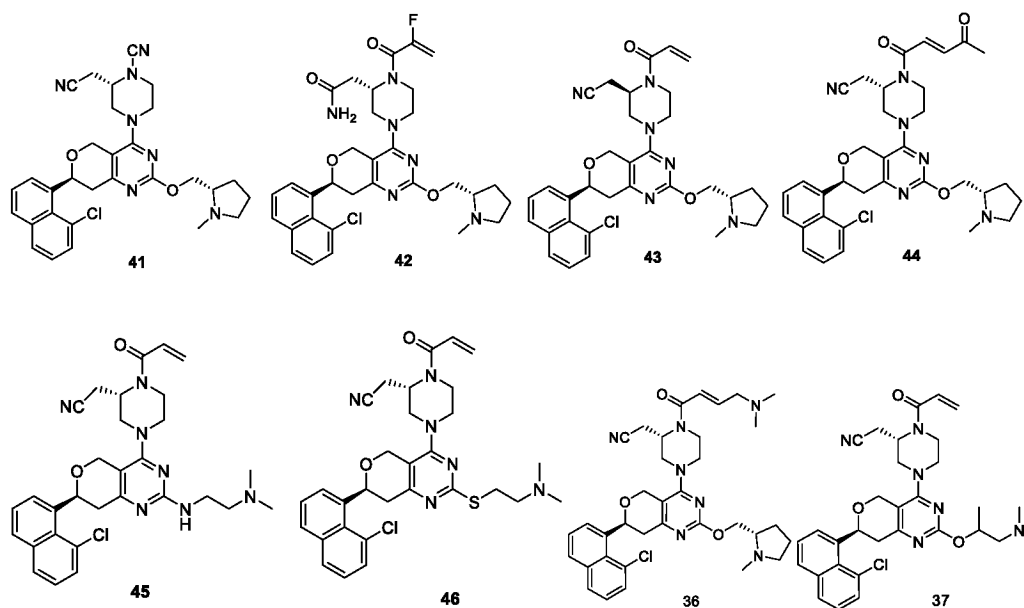
и/или если R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , представляет собой цианометил;



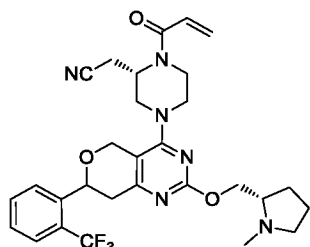
13. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, характеризуется любой из следующих структур:



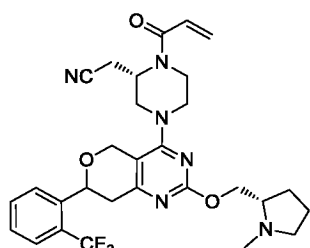




14. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:

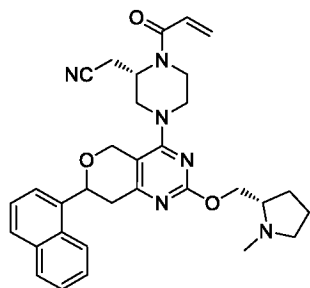


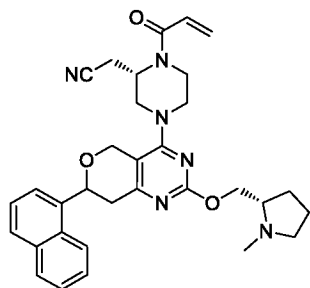
соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,92 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

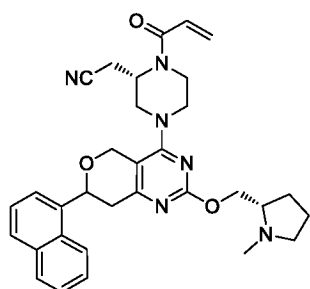


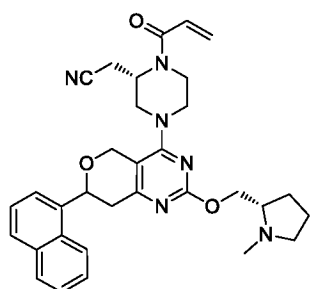
соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,74 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления

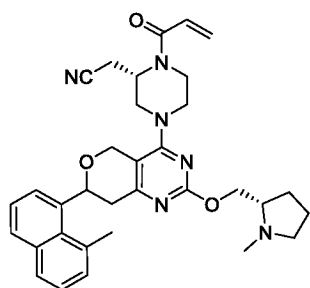
метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;

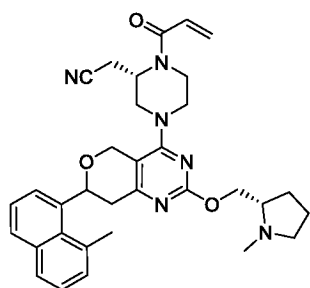


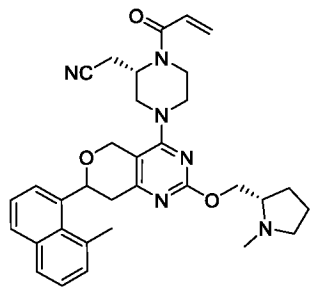
соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% ТЕА) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



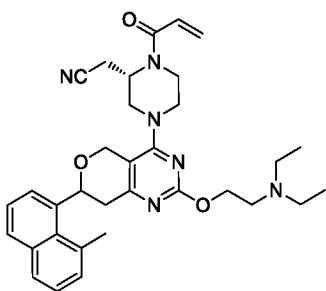
соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,40 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/ЕТОН (0,5% ТЕА) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



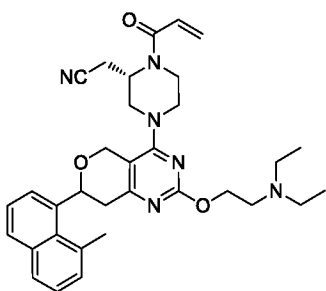
соединение , которое характеризуется временем удерживания 0,97 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% ТЕА) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



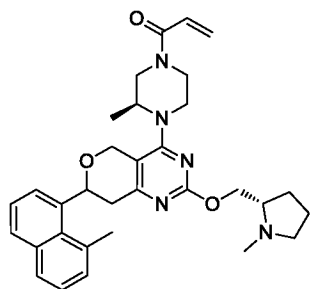
соединение , которое характеризуется временем удерживания 1,94 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/метанол (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



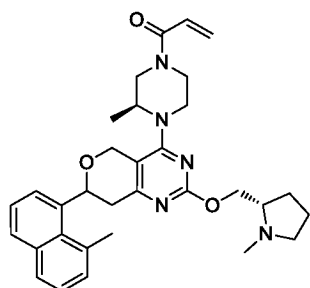
соединение , которое характеризуется временем удерживания 1,22 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;



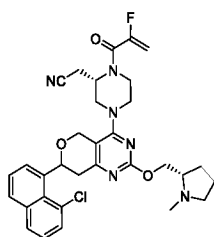
соединение , которое характеризуется временем удерживания 2,67 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: CHIRALCEL OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 1,0 мл/мин.; длина волны: 214 нм; противодавление: 120 бар;



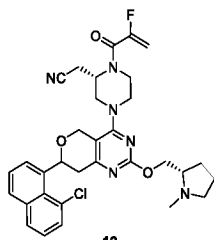
соединение **11**, которое характеризуется временем удерживания 3,26 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 4,6 × 100 мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/ACN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



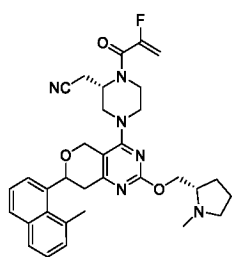
соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 4,16 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: R,R-WHELK-O1 4,6 × 100 мм, 5 мкм (REGIS); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/(MeOH/CAN = 3:2 (0,1% TEA)) = 55/45; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



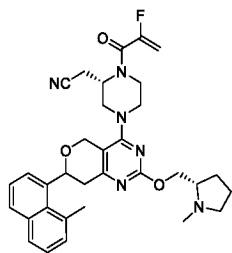
соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 1,36 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



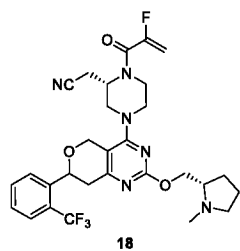
соединение **12**, которое характеризуется временем удерживания 2,77 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



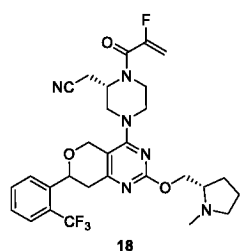
соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 1,17 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



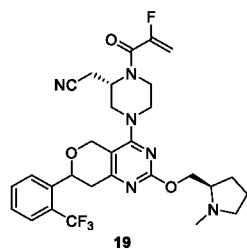
соединение **13**, которое характеризуется временем удерживания 2,76 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



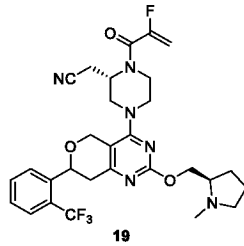
соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 0,78 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



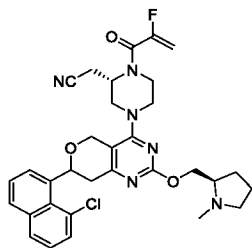
соединение **18**, которое характеризуется временем удерживания 2,42 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: AD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



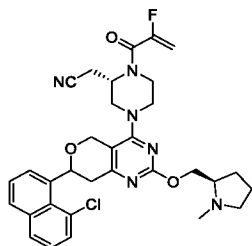
соединение **19**, которое характеризуется временем удерживания 0,79 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H 4,6 × 100 мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



соединение **19**, которое характеризуется временем удерживания 2,29 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 65/35; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



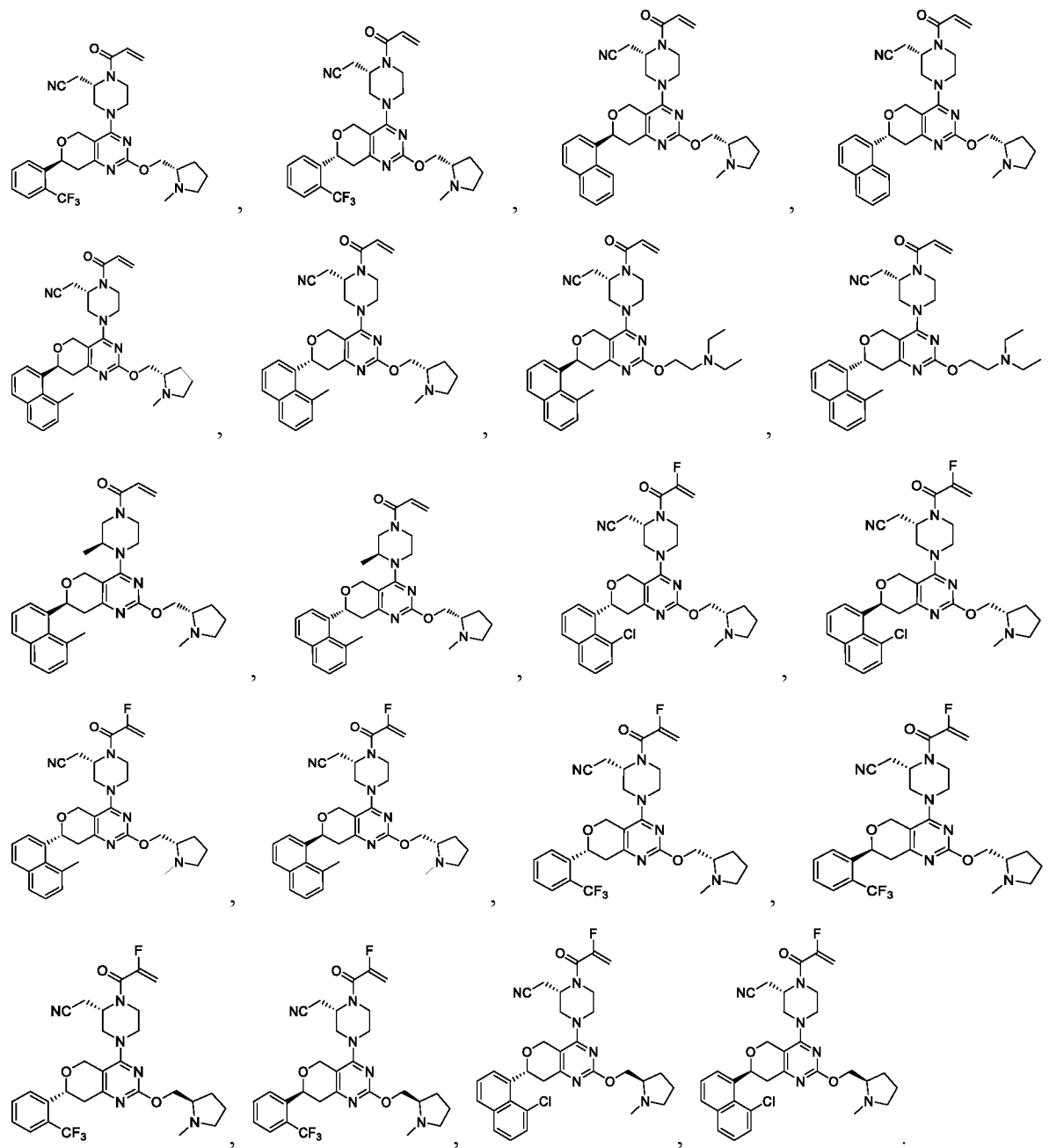
соединение **32**, которое характеризуется временем удерживания 1,45 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар;



соединение **32**, которое характеризуется временем удерживания 2,81 мин. при следующих условиях: оборудование: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters); хроматографическая колонка: OJ-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel); температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,1% TEA) = 60/40; скорость потока: 4,0 мл/мин.; длина волны: 254 нм; противодавление: 120 бар.

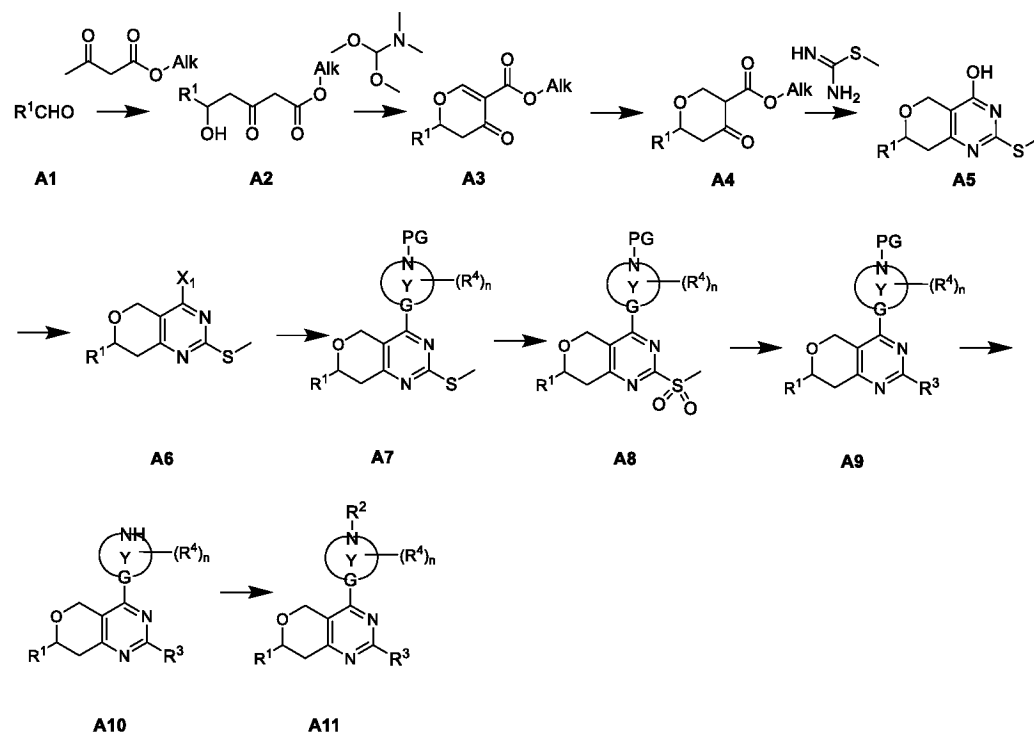
15. Кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическая форма, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение, где кислородосодержащее гетероциклическое

соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:



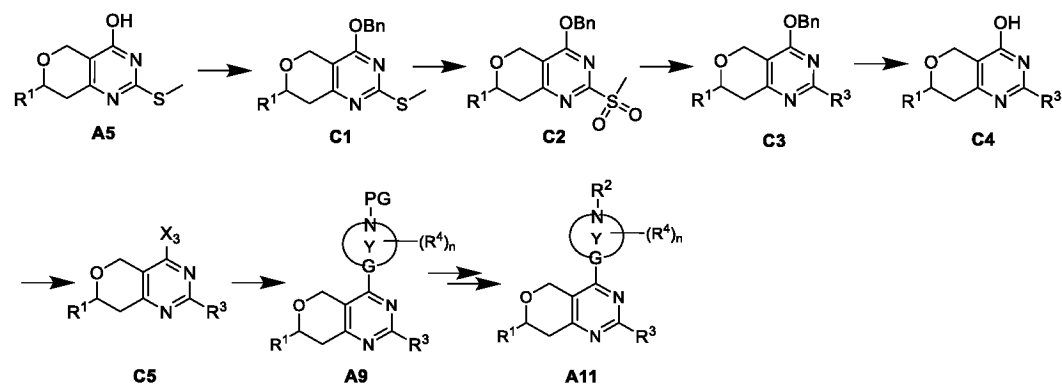
16. Способ получения кислородосодержащего гетероциклического соединения, представленного формулой I, по любому из пп. 1-15, при этом способ предусматривает первый путь или второй путь:

первый путь:



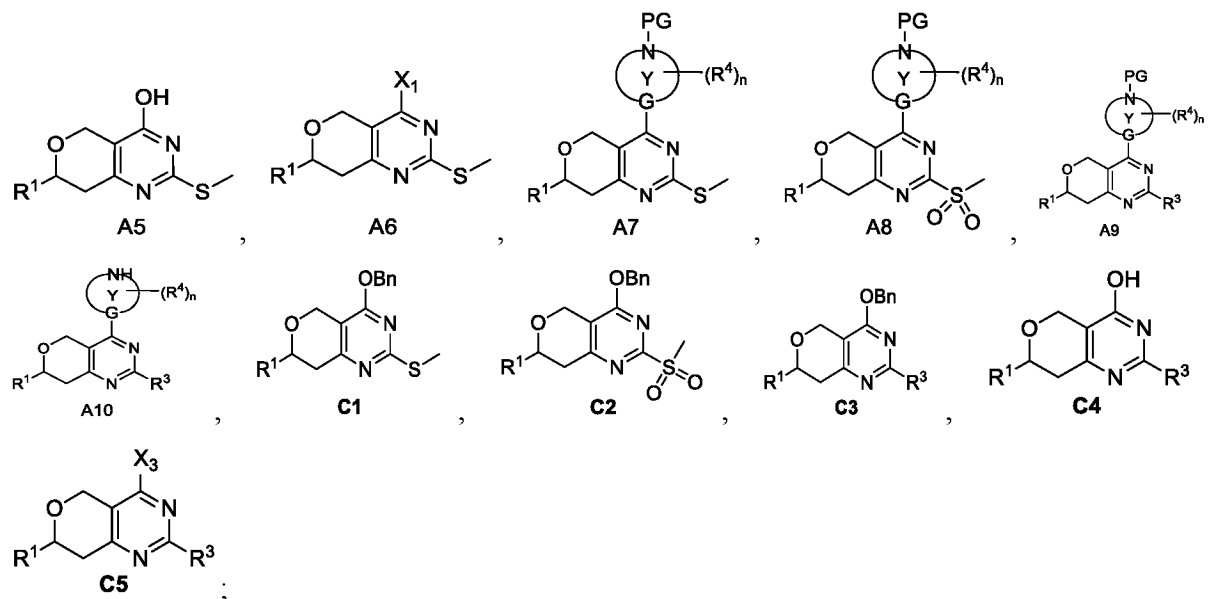
где X_1 представляет собой уходящую группу; Alk представляет собой алкил, и PG представляет собой защитную группу для амина;

второй путь:



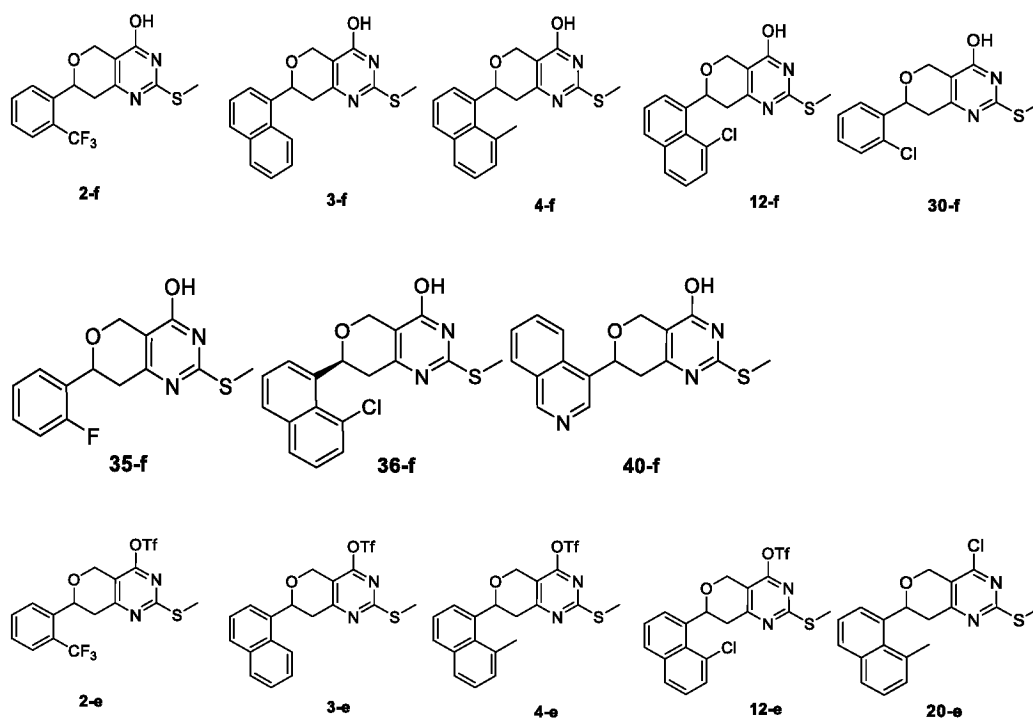
где X_3 представляет собой уходящую группу, и PG представляет собой защитную группу для амина.

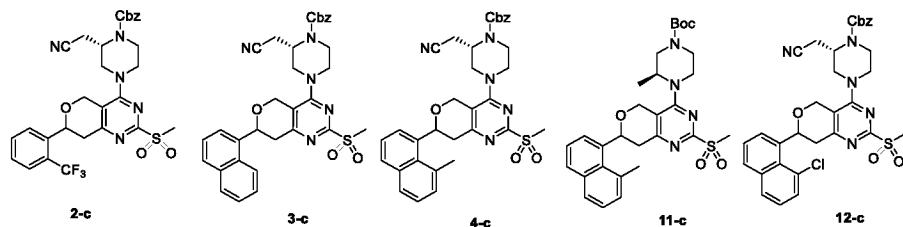
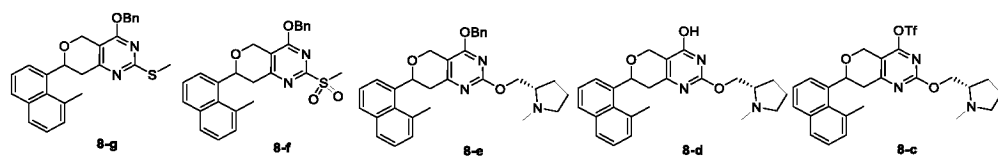
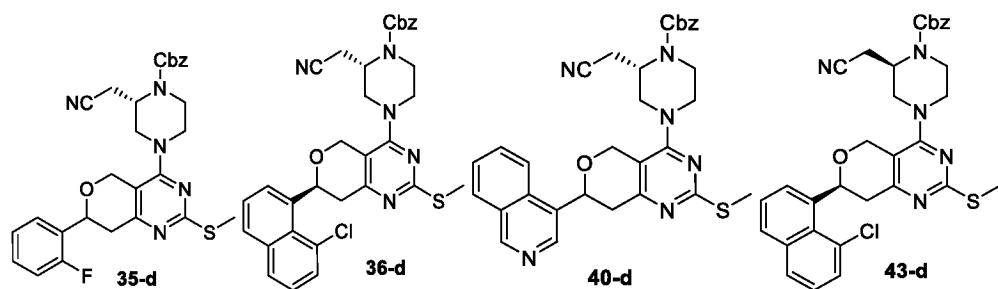
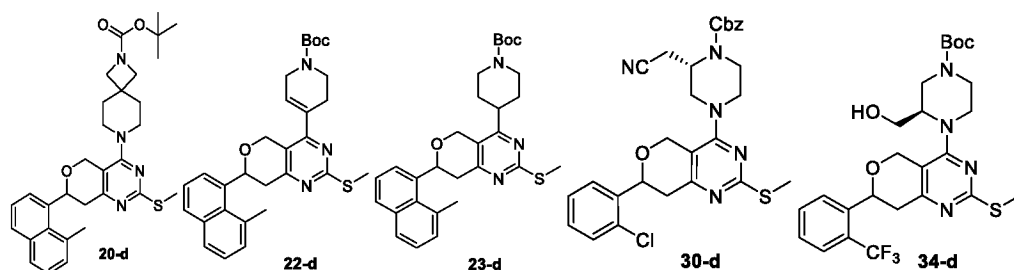
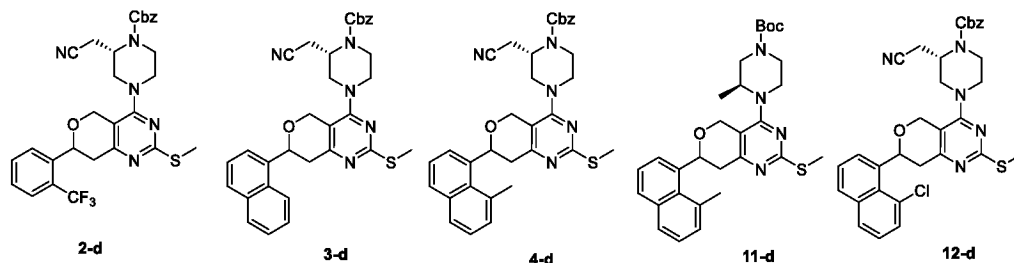
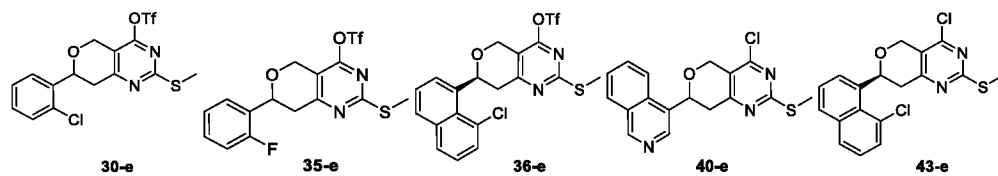
17. Соединение А, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5;

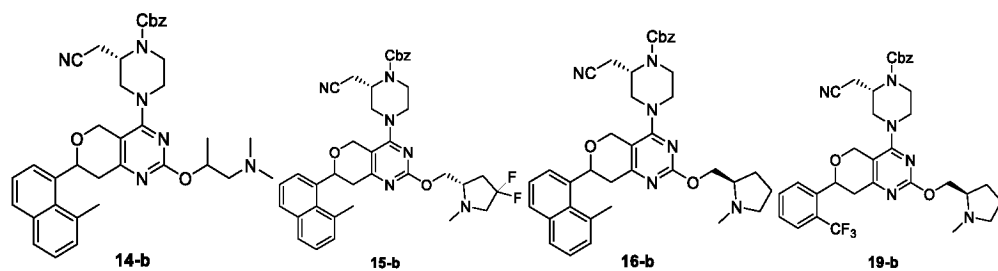
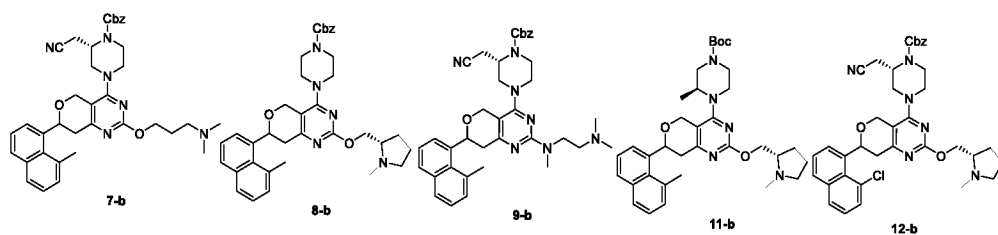
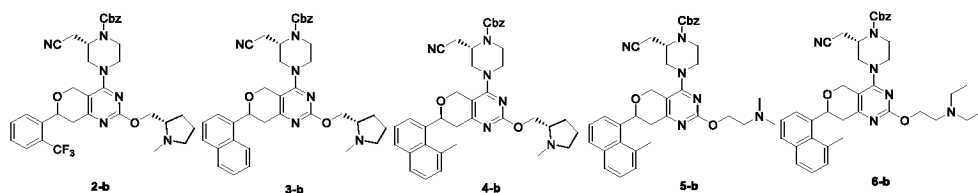
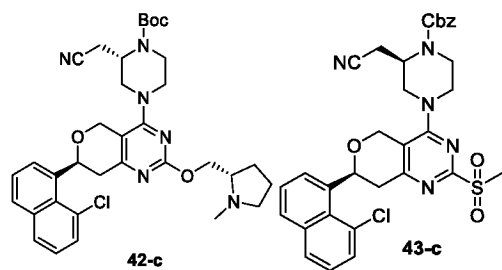
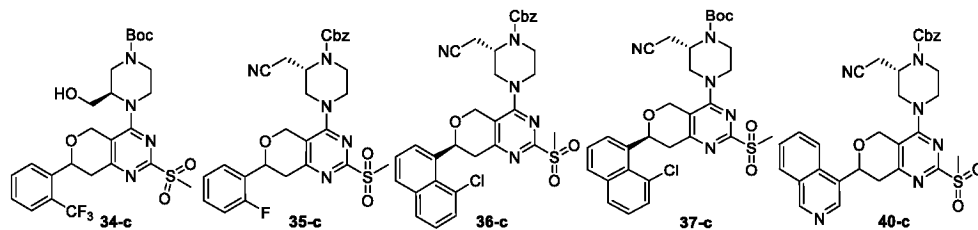
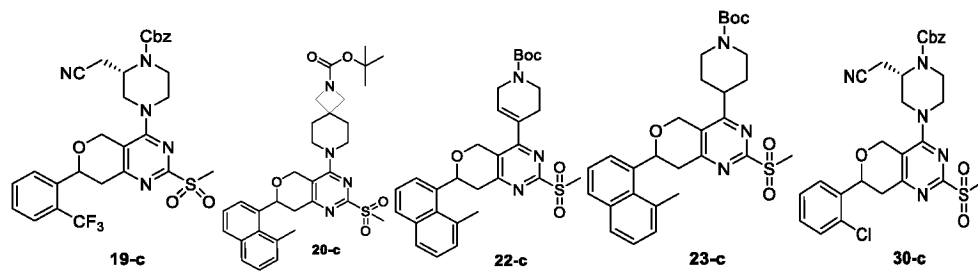


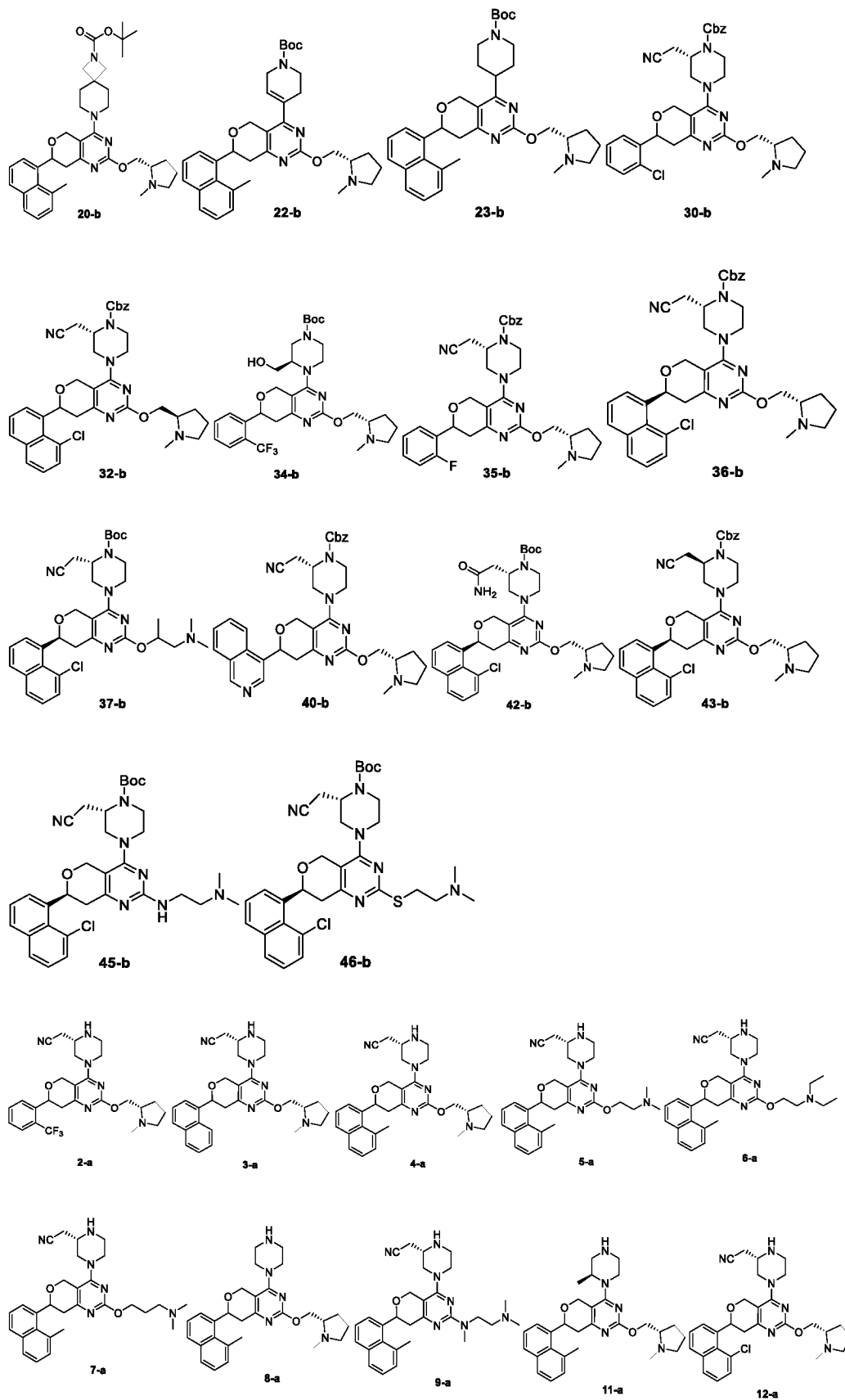
где R^1 , R^3 , R^4 , G, Y и n определены в любом из пп. 1-15;

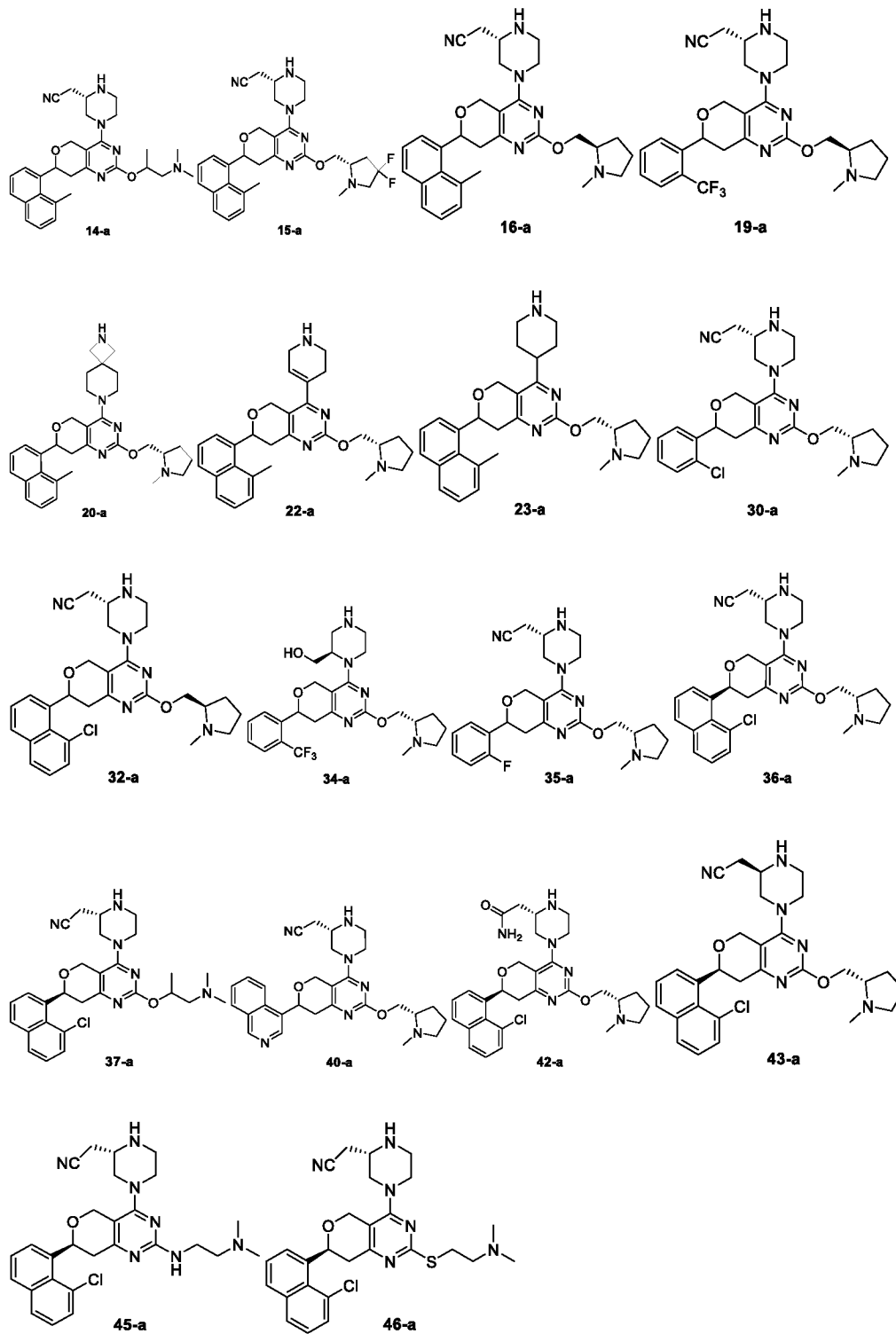
X^1 и X^3 независимо представляют собой уходящие группы, и PG представляет собой защитную группу для амина; например, соединение, представленное формулой A5, A6, A7, A8, A9, A10, C1, C2, C3, C4 или C5, представляет собой любое из следующих соединений:











18. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество **A** и фармацевтическое вспомогательное средство; при этом вещество **A** представляет собой кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-15, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его

фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

19. Применение вещества **A** в получении ингибитора RAS или лекарственного препарата, где вещество **A** представляет собой кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-15, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение;

при этом лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения RAS-опосредованного заболевания или лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения рака;

RAS-опосредованное заболевание представляет собой, например, рак; рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

20. Способ ингибирования RAS, или лечения или предупреждения RAS-опосредованного заболевания, или лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества **A**;

при этом вещество **A** представляет собой кислородосодержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-15, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его кристаллическую форму, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение;

RAS-опосредованное заболевание представляет собой, например, рак;

рак представляет собой, например, один или более из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичников, рака шейки матки, рака яичек, карциномы

почки, рака головы или шеи, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака печени, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.