

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292963** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.11

(22) Дата подачи заявки
2021.04.15

(51) Int. Cl. *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ KRAS

(31) 63/011,089; 63/146,899

(32) 2020.04.16; 2021.02.08

(33) US

(86) PCT/US2021/027513

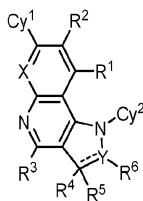
(87) WO 2021/211864 2021.10.21

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Чжу Вэньюй, Ван Сяочжао,
Шварцбарт Артем, Яо Вэньцин, Ци
Чао, Поликарпо Рокко (US)

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

(57) Раскрыты соединения формулы I, способы применения соединений для ингибирования активности KRAS и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения пригодны для лечения, предотвращения или облегчения заболеваний или расстройств, связанных с активностью KRAS, таких как рак.



202292963

A1

A1

202292963

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576476EA/042

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ KRAS РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка относится к предварительной заявке на патент США № 63/011,089, поданной 16 апреля 2020, и к предварительной заявке на патент США №63/146,899, поданной 8 февраля 2021, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В изобретении представлены соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения модулируют активность KRAS и полезны при лечении различных заболеваний, включая рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белки Ras являются частью семейства малых ГТФаз, которые активированы факторами роста и различными внеклеточными стимулами. Семейство Ras регулирует внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за рост, миграцию, выживание и дифференциацию клеток. Активация белков RAS на клеточной мембране приводит к связыванию ключевых эффекторов и запуску каскада внутриклеточных сигнальных путей в клетке, включая киназные пути RAF и PI3K. Соматические мутации в RAS могут приводить к неконтролируемому росту клеток и злокачественной трансформации, в то время как активация белков RAS строго регулируется в нормальных клетках (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33).

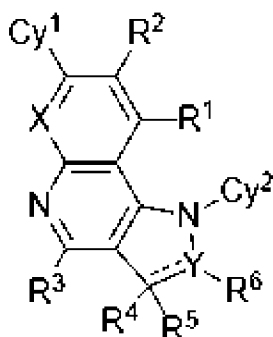
Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют приблизительно 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутировавшей изоформой, на которую приходится 85% всех мутаций RAS, в то время как NRAS и HRAS мутировали в 12% и 3% всех Ras-мутантных видов рака, соответственно (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS распространены среди трех самых смертельных видов рака: поджелудочной железы (97%), толстой кишки (44%) и легких (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках 12, 13 и 61. Частота специфических мутаций варьирует между изоформами гена RAS, при этом, если мутации G12 и Q61 преобладают в KRAS и NRAS, соответственно, то мутации G12, G13 и Q61 наиболее частые в HRAS. Кроме того, спектр мутаций в изоформе RAS различается между типами рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в раке поджелудочной железы (51%), затем следуют аденокарциномы толстой кишки (45%) и рак легких (17%), в то время как мутации KRAS G12 V связаны с раком поджелудочной железы (30%), затем следуют аденокарциномы толстой кишки (27%) и аденокарциномы легких (23%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). В отличие от этого, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), составляя 11-16% аденокарцином легких и 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и толстой

кишки (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). Геномные исследования сотен линий раковых клеток показали, что раковые клетки, несущие мутации KRAS, сильно зависят от функции KRAS для роста и выживания клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). Роль мутантного KRAS как онкогенного фактора дополнительно подтверждается обширными экспериментальными данными *in vivo*, показывающими, что мутант KRAS необходим для раннего возникновения и поддержания опухоли в животных моделях (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в раковых заболеваниях человека; таким образом, разработка ингибиторов, нацеленных на мутант KRAS, может оказаться полезной при клиническом лечении заболеваний, для которых характерна мутация KRAS.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрено, *среди прочего*, соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где составляющие переменные определены в настоящем документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

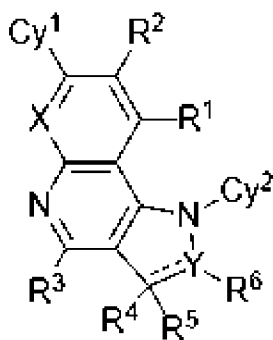
Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования активности KRAS, которые включают введение индивидууму соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении также предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для применения в терапии. В настоящем изобретении также предложены соединения, описанные в настоящем документе, для применения в терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или расстройства у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

В одном аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

каждый $\equiv$ независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR⁷;

Y представляет собой N или C;

R¹ выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} и BR^{h1}Rⁱ¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOR^{a2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} и BR^{h2}Rⁱ²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²²;

Cy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S

необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOR^{a3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $BR^{h3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR^6 выбран из $C=O$ и $C=S$; и

R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $BR^{h4}R^{i4}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $BR^{h5}R^{i5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N,

тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C , тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D , CN , NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOR^{a6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $BR^{h6}R^{i6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D , CN , NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOR^{a7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $BR^{h7}R^{i7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N , O и S ; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D ,

CN, NO₂, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, OC(O)R^{b10}, OC(O)NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(=NR^{e10})R^{b10}, C(=NOR^{a10})R^{b10}, C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, S(O)₂NR^{c10}R^{d10} и BR^{h10}Rⁱ¹⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} и BR^{h11}Rⁱ¹¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹²;

каждый R¹² независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} и BR^{h12}Rⁱ¹²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a20}, SR^{a20}, C(O)R^{b20}, C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(O)OR^{a20}, OC(O)R^{b20}, OC(O)NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(O)R^{b20}, NR^{c20}C(O)OR^{a20}, NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(=NR^{e20})R^{b20}, C(=NOR^{a20})R^{b20}, C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}S(O)R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂NR^{c20}R^{d20}, S(O)R^{b20}, S(O)NR^{c20}R^{d20}, S(O)₂R^{b20}, S(O)₂NR^{c20}R^{d20} и BR^{h20}Rⁱ²⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃

алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ и $BR^{h21}R^{i21}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ и $BR^{h22}R^{i22}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ и $BR^{h23}R^{i23}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{24} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a24} , SR^{a24} , $C(O)R^{b24}$, $C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(O)OR^{a24}$, $OC(O)R^{b24}$, $OC(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(O)R^{b24}$, $NR^{c24}C(O)OR^{a24}$, $NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}S(O)R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)R^{b24}$, $S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)_2R^{b24}$, $S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$ и $BR^{h24}R^{i24}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}S(O)R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)R^{b30}$, $S(O)NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)_2R^{b30}$, $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$ и $BR^{h30}R^{i30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)R^{b31}$, $S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$, $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ и $BR^{h31}R^{i31}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{32} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ и $BR^{h32}R^{i32}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо

выбранными из R^g ;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , $C(O)R^{b50}$, $C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $C(O)OR^{a50}$, $OC(O)R^{b50}$, $OC(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}C(O)R^{b50}$, $NR^{c50}C(O)OR^{a50}$, $NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}S(O)R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)R^{b50}$, $S(O)NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)_2R^{b50}$, $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$ и $BR^{h50}R^{i50}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a51} , SR^{a51} , $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ и $BR^{h51}R^{i51}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a52} , SR^{a52} , $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ и $BR^{h52}R^{i52}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)R^{b60}$, $S(O)NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$, $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$ и $BR^{h60}R^{i60}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3}

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

каждый R^{70} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a70} , SR^{a70} , $C(O)R^{b70}$, $C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $C(O)OR^{a70}$, $OC(O)R^{b70}$, $OC(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}C(O)R^{b70}$, $NR^{c70}C(O)OR^{a70}$, $NR^{c70}C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}S(O)R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)R^{b70}$, $S(O)NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)_2R^{b70}$, $S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$ и $BR^{h70}R^{i70}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{71} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a71} , SR^{a71} , $C(O)R^{b71}$, $C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $C(O)OR^{a71}$, $OC(O)R^{b71}$, $OC(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}C(O)R^{b71}$, $NR^{c71}C(O)OR^{a71}$, $NR^{c71}C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}S(O)R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)R^{b71}$, $S(O)NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)_2R^{b71}$, $S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$ и $BR^{h71}R^{i71}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{72} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a72} , SR^{a72} , $C(O)R^{b72}$, $C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $C(O)OR^{a72}$, $OC(O)R^{b72}$, $OC(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(O)R^{b72}$, $NR^{c72}C(O)OR^{a72}$, $NR^{c72}C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}S(O)R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)_2R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)R^{b72}$, $S(O)NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)_2R^{b72}$, $S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$ и $BR^{h72}R^{i72}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h1} и R^{i1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h2} и R^{i2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h4} и R^{i4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h5} и R^{i5} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{e6} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h6} и R^{i6} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h6} и R^{i6} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную

гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{e7} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h7} и R^{i7} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e10} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h10} и R^{i10} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h10} и R^{i10} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{h11} и R^{i11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a12} , R^{b12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h12} и R^{i12} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h12} и R^{i12} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e20} независимо выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h20} и R^{i20} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h20} и R^{i20} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями,

независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h21} и R^{i21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h22} и R^{i22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h23} и R^{i23} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} и R^{d24} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h24} и R^{i24} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{h24} и R^{i24} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{h30} и R^{i30} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h30} и R^{i30} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h31} и R^{i31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h32} и R^{i32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{h50} и R^{i50} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h50} и R^{i50} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a51} , R^{b51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h51} и R^{i51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a52} , R^{b52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h52} и R^{i52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h60} и R^{i60} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h60} и R^{i60} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

или любые R^{c70} и R^{d70} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{h70} и R^{i70} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h70} и R^{i70} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a71} , R^{b71} , R^{c71} и R^{d71} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

или любые R^{c71} и R^{d71} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{h71} и R^{i71} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{h71} и R^{i71} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

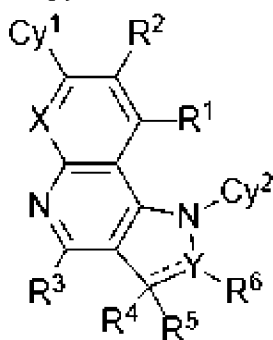
каждый R^{a72} , R^{b72} , R^{c72} и R^{d72} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h72} и R^{i72} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h72} и R^{i72} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, амина, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокрбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокрбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C_{1-6} алкиламинокрбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокрбониламино;

при условии, что если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда Cy^1 является отличным от 3,5-диметилизоксазол-4-ила.

В другом аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

каждый $\equiv$ независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR⁷;

Y представляет собой N или C;

R¹ выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} и BR^{h1}Rⁱ¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOR^{a2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} и BR^{h2}Rⁱ²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²²;

Su¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NOR^{a3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и BR^{h3}Rⁱ³; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆

алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

если R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR⁶ выбран из C=O и C=S; и

R⁴ выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} и BR^{h4}Rⁱ⁴; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁵ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOR^{a5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5} и BR^{h5}Rⁱ⁵; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R⁵⁰;

если R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R⁴ и R⁶ отсутствуют;

если R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R⁴ отсутствует; и

R⁶ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})R^{b6}, C(=NOR^{a6})R^{b6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6} и BR^{h6}Rⁱ⁶; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-

членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOR^{a7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $BR^{h7}R^{i7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(=NR^{e10})R^{b10}$, $C(=NOR^{a10})R^{b10}$, $C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ и $BR^{h10}R^{i10}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3}

3 алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} и BR^{h11}Rⁱ¹¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹²;

каждый R¹² независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} и BR^{h12}Rⁱ¹²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a20}, SR^{a20}, C(O)R^{b20}, C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(O)OR^{a20}, OC(O)R^{b20}, OC(O)NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(O)R^{b20}, NR^{c20}C(O)OR^{a20}, NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(=NR^{e20})R^{b20}, C(=NOR^{a20})R^{b20}, C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}S(O)R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂NR^{c20}R^{d20}, S(O)R^{b20}, S(O)NR^{c20}R^{d20}, S(O)₂R^{b20}, S(O)₂NR^{c20}R^{d20} и BR^{h20}Rⁱ²⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹;

каждый R²¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21}, SR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21}, S(O)₂NR^{c21}R^{d21} и BR^{h21}Rⁱ²¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃

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

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ и $BR^{h22}R^{i22}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ и $BR^{h23}R^{i23}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{24} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a24} , SR^{a24} , $C(O)R^{b24}$, $C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(O)OR^{a24}$, $OC(O)R^{b24}$, $OC(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(O)R^{b24}$, $NR^{c24}C(O)OR^{a24}$, $NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}S(O)R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)R^{b24}$, $S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)_2R^{b24}$, $S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$ и $BR^{h24}R^{i24}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D,

CN, NO₂, OR^{a30}, SR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, OC(O)R^{b30}, OC(O)NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}C(O)R^{b30}, NR^{c30}C(O)OR^{a30}, NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}S(O)R^{b30}, NR^{c30}S(O)₂R^{b30}, NR^{c30}S(O)₂NR^{c30}R^{d30}, S(O)R^{b30}, S(O)NR^{c30}R^{d30}, S(O)₂R^{b30}, S(O)₂NR^{c30}R^{d30} и BR^{h30}Rⁱ³⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31}, SR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)R^{b31}, S(O)NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31}, S(O)₂NR^{c31}R^{d31} и BR^{h31}Rⁱ³¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R³²;

каждый R³² независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a32}, SR^{a32}, C(O)R^{b32}, C(O)NR^{c32}R^{d32}, C(O)OR^{a32}, OC(O)R^{b32}, OC(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}C(O)R^{b32}, NR^{c32}C(O)OR^{a32}, NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}S(O)R^{b32}, NR^{c32}S(O)₂R^{b32}, NR^{c32}S(O)₂NR^{c32}R^{d32}, S(O)R^{b32}, S(O)NR^{c32}R^{d32}, S(O)₂R^{b32}, S(O)₂NR^{c32}R^{d32} и BR^{h32}Rⁱ³²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R⁵⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50}, SR^{a50}, C(O)R^{b50}, C(O)NR^{c50}R^{d50}, C(O)OR^{a50}, OC(O)R^{b50}, OC(O)NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}C(O)R^{b50}, NR^{c50}C(O)OR^{a50}, NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}S(O)R^{b50}, NR^{c50}S(O)₂R^{b50}, NR^{c50}S(O)₂NR^{c50}R^{d50}, S(O)R^{b50}, S(O)NR^{c50}R^{d50}, S(O)₂R^{b50}, S(O)₂NR^{c50}R^{d50} и BR^{h50}Rⁱ⁵⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4

заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a51} , SR^{a51} , $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ и $BR^{h51}R^{i51}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a52} , SR^{a52} , $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ и $BR^{h52}R^{i52}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)R^{b60}$, $S(O)NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$, $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$ и $BR^{h60}R^{i60}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a61} , SR^{a61} , $C(O)R^{b61}$, $C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $C(O)OR^{a61}$, $OC(O)R^{b61}$, $OC(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(O)R^{b61}$, $NR^{c61}C(O)OR^{a61}$, $NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}S(O)R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)R^{b61}$, $S(O)NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)_2R^{b61}$, $S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$ и $BR^{h61}R^{i61}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3}

алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

каждый R^{62} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a62} , SR^{a62} , $C(O)R^{b62}$, $C(O)NR^{c62}R^{d62}$, $C(O)OR^{a62}$, $OC(O)R^{b62}$, $OC(O)NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}C(O)R^{b62}$, $NR^{c62}C(O)OR^{a62}$, $NR^{c62}C(O)NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}S(O)R^{b62}$, $NR^{c62}S(O)_2R^{b62}$, $NR^{c62}S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$, $S(O)R^{b62}$, $S(O)NR^{c62}R^{d62}$, $S(O)_2R^{b62}$, $S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$ и $BR^{h62}R^{i62}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{70} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a70} , SR^{a70} , $C(O)R^{b70}$, $C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $C(O)OR^{a70}$, $OC(O)R^{b70}$, $OC(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}C(O)R^{b70}$, $NR^{c70}C(O)OR^{a70}$, $NR^{c70}C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}S(O)R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)R^{b70}$, $S(O)NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)_2R^{b70}$, $S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$ и $BR^{h70}R^{i70}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{71} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a71} , SR^{a71} , $C(O)R^{b71}$, $C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $C(O)OR^{a71}$, $OC(O)R^{b71}$, $OC(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}C(O)R^{b71}$, $NR^{c71}C(O)OR^{a71}$, $NR^{c71}C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}S(O)R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)R^{b71}$, $S(O)NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)_2R^{b71}$, $S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$ и $BR^{h71}R^{i71}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{72} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a72} , SR^{a72} , $C(O)R^{b72}$, $C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $C(O)OR^{a72}$, $OC(O)R^{b72}$, $OC(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(O)R^{b72}$, $NR^{c72}C(O)OR^{a72}$,

$\text{NR}^{c72}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c72}\text{R}^{d72}$, $\text{NR}^{c72}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b72}$, $\text{NR}^{c72}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b72}$, $\text{NR}^{c72}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c72}\text{R}^{d72}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b72}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c72}\text{R}^{d72}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b72}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c72}\text{R}^{d72}$ и $\text{BR}^{h72}\text{R}^{i72}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h1} и R^{i1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h2} и R^{i2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h4} и R^{i4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h5} и R^{i5} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{e6} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h6} и R^{i6} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h6} и R^{i6} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}

алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{e7} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h7} и R^{i7} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e10} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h10} и R^{i10} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h10} и R^{i10} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

$_6$ алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h11} и R^{i11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a12} , R^{b12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h12} и R^{i12} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h12} и R^{i12} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e20} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h20} и R^{i20} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h20} и R^{i20} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}

алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h21} и R^{i21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h22} и R^{i22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{h23} и R^{i23} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} и R^{d24} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h24} и R^{i24} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h24} и R^{i24} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{h30} и R^{i30} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h30} и R^{i30} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h31} и R^{i31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h32} и R^{i32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{h50} и R^{i50} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h50} и R^{i50} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a51} , R^{b51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h51} и R^{i51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a52} , R^{b52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h52} и R^{i52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{h60} и R^{i60} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h60} и R^{i60} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a61} , R^{b61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

или любые R^{c61} и R^{d61} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

каждый R^{h61} и R^{i61} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h61} и R^{i61} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a62} , R^{b62} , R^{c62} и R^{d62} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c62} и R^{d62} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h62} и R^{i62} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h62} и R^{i62} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

или любые R^{c70} и R^{d70} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{h70} и R^{i70} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h70} и R^{i70} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a71} , R^{b71} , R^{c71} и R^{d71} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

или любые R^{c71} и R^{d71} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{h71} и R^{i71} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h71} и R^{i71} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a72} , R^{b72} , R^{c72} и R^{d72} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h72} и R^{i72} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h72} и R^{i72} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, амина, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокрбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокрбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфинила, C_{1-6} алкиламиносульфинила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфинила, аминосульфиниламино, C_{1-6} алкиламиносульфиниламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфиниламино, аминокрбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокрбониламино;

при условии, что если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда Cy^1 является отличным от 3,5-диметилизоксазол-4-ила.

В варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

каждый $\equiv$ независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR^7 ;

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ и $BR^{h1}R^{i1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил-

C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ и $BR^{h2}R^{i2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{i3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOR^{a3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $BR^{h3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

если $R^4R^5C \text{ --- } YR^6$ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR^6 выбран из $C=O$ и $C=S$; и

R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{i4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $BR^{h4}R^{i4}$;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил-

C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $BR^{h5}R^{i5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOR^{a6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $BR^{h6}R^{i6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOR^{a7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $BR^{h7}R^{i7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил

каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{e10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(=NR^{e10})R^{b10}$, $C(=NOR^{a10})R^{b10}$, $C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ и $BR^{h10}R^{i10}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{e11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ и $BR^{h11}R^{i11}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a20} , SR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{e20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(=NR^{e20})R^{b20}$, $C(=NOR^{a20})R^{b20}$, $C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)R^{b20}$, $S(O)NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)_2R^{b20}$, $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$ и $BR^{h20}R^{i20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4

заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ и $BR^{h21}R^{i21}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ и $BR^{h22}R^{i22}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ и $BR^{h23}R^{i23}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}S(O)R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)R^{b30}$, $S(O)NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)_2R^{b30}$, $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$ и

$BR^{h30}R^{i30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)R^{b31}$, $S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$, $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ и $BR^{h31}R^{i31}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{32} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ и $BR^{h32}R^{i32}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , $C(O)R^{b50}$, $C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $C(O)OR^{a50}$, $OC(O)R^{b50}$, $OC(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}C(O)R^{b50}$, $NR^{c50}C(O)OR^{a50}$, $NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}S(O)R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)R^{b50}$, $S(O)NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)_2R^{b50}$, $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$ и $BR^{h50}R^{i50}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a51} , SR^{a51} , $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$,

$S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ и $BR^{h51}R^{i51}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)R^{b60}$, $S(O)NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$, $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$ и $BR^{h60}R^{i60}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a61} , SR^{a61} , $C(O)R^{b61}$, $C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $C(O)OR^{a61}$, $OC(O)R^{b61}$, $OC(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(O)R^{b61}$, $NR^{c61}C(O)OR^{a61}$, $NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}S(O)R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)R^{b61}$, $S(O)NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)_2R^{b61}$, $S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$ и $BR^{h61}R^{i61}$;

каждый R^{70} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a70} , SR^{a70} , $C(O)R^{b70}$, $C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $C(O)OR^{a70}$, $OC(O)R^{b70}$, $OC(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}C(O)R^{b70}$, $NR^{c70}C(O)OR^{a70}$, $NR^{c70}C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}S(O)R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)R^{b70}$, $S(O)NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)_2R^{b70}$, $S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$ и $BR^{h70}R^{i70}$;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или

любые R^{h1} и R^{i1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h2} и R^{i2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10}

циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h4} и R^{i4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила,

аминосульфонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонил;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h5} и R^{i5} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{c6} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонил;

каждый R^{h6} и R^{i6} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h6} и R^{i6} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{e7} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонил;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или

любые R^{h7} и R^{i7} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e10} независимо выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h10} и R^{i10} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h10} и R^{i10} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h11} и R^{i11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e20} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h20} и R^{i20} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h20} и R^{i20} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h21} и R^{i21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h22} и R^{i22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h23} и R^{i23} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{h30} и R^{i30} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h30} и R^{i30} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый независимо замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h31} и R^{i31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h32} и R^{i32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{h50} и R^{i50} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h50} и R^{i50} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a51} , R^{b51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h51} и R^{i51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, независимо замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из

R^{61} ,

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{h60} и R^{i60} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h60} и R^{i60} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a61} , R^{b61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c61} и R^{d61} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h61} и R^{i61} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h61} и R^{i61} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

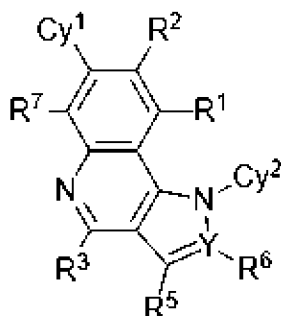
или любые R^{c70} и R^{d70} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h70} и R^{i70} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h70} и R^{i70} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, амина, C_{1-6} алкиламина, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6}

алкиламинокарбонилокси, ди(C₁₋₆ алкил)аминокарбонилокси, C₁₋₆ алкилсульфониламино, аминосульфонила, C₁₋₆ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₆ алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C₁₋₆ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₆ алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₆ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₆ алкил)аминокарбониламино.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Су¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3}

алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$ и $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a20} , SR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)_2R^{b20}$ и $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3}

3 алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a22}, SR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22} и S(O)₂NR^{c22}R^{d22};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a30}, SR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, OC(O)R^{b30}, OC(O)NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}C(O)R^{b30}, NR^{c30}C(O)OR^{a30}, NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}, NR^{c30}S(O)₂R^{b30}, NR^{c30}S(O)₂NR^{c30}R^{d30}, S(O)₂R^{b30} и S(O)₂NR^{c30}R^{d30}; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31}, SR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31} и S(O)₂NR^{c31}R^{d31};

каждый R⁵⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50}, SR^{a50}, C(O)R^{b50}, C(O)NR^{c50}R^{d50}, C(O)OR^{a50}, OC(O)R^{b50}, OC(O)NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}C(O)R^{b50}, NR^{c50}C(O)OR^{a50}, NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}, NR^{c50}S(O)₂R^{b50}, NR^{c50}S(O)₂NR^{c50}R^{d50}, S(O)₂R^{b50} и S(O)₂NR^{c50}R^{d50};

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a60}, SR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, C(O)OR^{a60}, OC(O)R^{b60}, OC(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}S(O)₂R^{b60}, NR^{c60}S(O)₂NR^{c60}R^{d60}, S(O)₂R^{b60} и S(O)₂NR^{c60}R^{d60};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу.

В варианте осуществления соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} и $NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Sy^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{j3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^2 выбран из 4-10-членного гетероциклоалкила; где 4-10-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} и $NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10}

циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;
 каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{a50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{a60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу.

В другом варианте осуществления соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или C;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членного гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;
если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^6 отсутствует;

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^2 выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ; и

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В варианте осуществления

--- представляет одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR^7 ;

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S

необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR^6 выбран из $C=O$ и $C=S$; и

R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^8 ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$,

$C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2R^{b7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил; где 4-14-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $S(O)_2R^{b10}$ и $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , SR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $S(O)_2R^{b20}$ и $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2R^{b22}$ и $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$,

OC(O)R^{b30} , $\text{OC(O)NR}^{c30}\text{R}^{d30}$, $\text{NR}^{c30}\text{R}^{d30}$, $\text{NR}^{c30}\text{C(O)R}^{b30}$, $\text{NR}^{c30}\text{C(O)OR}^{a30}$, $\text{NR}^{c30}\text{C(O)NR}^{c30}\text{R}^{d30}$, $\text{NR}^{c30}\text{S(O)}_2\text{R}^{b30}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b30}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c30}\text{R}^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , C(O)R^{b31} , $\text{C(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, C(O)OR^{a31} , OC(O)R^{b31} , $\text{OC(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{C(O)R}^{b31}$, $\text{NR}^{c31}\text{C(O)OR}^{a31}$, $\text{NR}^{c31}\text{C(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{S(O)}_2\text{R}^{b31}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b31}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c31}\text{R}^{d31}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{32} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a32} , SR^{a32} , C(O)R^{b32} , $\text{C(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, C(O)OR^{a32} , OC(O)R^{b32} , $\text{OC(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{C(O)R}^{b32}$, $\text{NR}^{c32}\text{C(O)OR}^{a32}$, $\text{NR}^{c32}\text{C(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{S(O)}_2\text{R}^{b32}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b32}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c32}\text{R}^{d32}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , C(O)R^{b50} , $\text{C(O)NR}^{c50}\text{R}^{d50}$, C(O)OR^{a50} , OC(O)R^{b50} , $\text{OC(O)NR}^{c50}\text{R}^{d50}$, $\text{NR}^{c50}\text{R}^{d50}$, $\text{NR}^{c50}\text{C(O)R}^{b50}$, $\text{NR}^{c50}\text{C(O)OR}^{a50}$, $\text{NR}^{c50}\text{C(O)NR}^{c50}\text{R}^{d50}$, $\text{NR}^{c50}\text{S(O)}_2\text{R}^{b50}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b50}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c50}\text{R}^{d50}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a60} , SR^{a60} , C(O)R^{b60} , $\text{C(O)NR}^{c60}\text{R}^{d60}$, C(O)OR^{a60} , OC(O)R^{b60} , $\text{OC(O)NR}^{c60}\text{R}^{d60}$, $\text{NR}^{c60}\text{R}^{d60}$, $\text{NR}^{c60}\text{C(O)R}^{b60}$, $\text{NR}^{c60}\text{C(O)OR}^{a60}$, $\text{NR}^{c60}\text{C(O)NR}^{c60}\text{R}^{d60}$, $\text{NR}^{c60}\text{S(O)}_2\text{R}^{b60}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b60}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c60}\text{R}^{d60}$;

каждый R^{70} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a70} , SR^{a70} , C(O)R^{b70} , $\text{C(O)NR}^{c70}\text{R}^{d70}$, C(O)OR^{a70} , OC(O)R^{b70} , $\text{OC(O)NR}^{c70}\text{R}^{d70}$, $\text{NR}^{c70}\text{R}^{d70}$, $\text{NR}^{c70}\text{C(O)R}^{b70}$, $\text{NR}^{c70}\text{C(O)OR}^{a70}$, $\text{NR}^{c70}\text{C(O)NR}^{c70}\text{R}^{d70}$, $\text{NR}^{c70}\text{S(O)}_2\text{R}^{b70}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b70}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c70}\text{R}^{d70}$;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где

указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, амина, C_{1-6} алкиламина, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламина, C_{1-6} алкоксикарбониламина, C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбониламина и ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламина.

В варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

--- представляет одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR^7 ;

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} и $NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{E3} и $NR^{c3}R^{j3}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и D; где указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^2 представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил; где 4-14-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; и где 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} и $NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN,

OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

--- представляет одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой N или C;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и

1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, OR^{E3} и $NR^{E3}R^{J3}$; где указанный C_{1-6} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и D; где указанный C_{1-6} алкил, фенил и 5-6-членный гетероарил каждый обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из галогена;

Su^2 представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил; где 4-8-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-8-членный гетероциклоалкил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN и $C(O)R^{b20}$; где указанный C_{1-6} алкил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} и $NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN,

OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

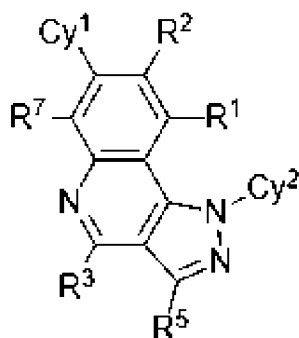
каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще в одном варианте осуществления

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} и $NR^{c2}R^{d2}$;

Cy^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_6 -

$_{10}$ арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ и $S(O)_2R^{b5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a7} и $NR^{c7}R^{d7}$;

Sy^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил; где 4-10-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$ и $S(O)_2R^{b20}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{a50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила.

Еще в другом варианте осуществления

R^1 выбран из H, D и C_{1-3} алкила;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^1 представляет собой C_{6-10} арил; и где C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и D; где указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила и D;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10} ;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, D и $C(O)R^{b20}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{b20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{2-3} алкенила; и

каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В варианте осуществления

X представляет собой CR^7 ;

R^1 выбран из H;

R^2 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

Su^1 представляет собой C_{10} арил; и где C_{10} арил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

$R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, Y представляет собой N и R^4 и R^6 отсутствуют;

R^7 выбран из H или галогена;

Su^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; где 4-6-членный

гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из OR^{a10} ;

каждый R^{20} независимо выбран из $C(O)R^{b20}$;

каждый R^{30} независимо выбран из $NR^{c30}R^{d30}$;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{b20} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{2-4} алкенил; и

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из C_{1-3} алкила.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

$\equiv$ представляет одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой CH или C-галоген;

Y представляет собой N или C;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из D, CN, OH, $O(C_{1-6}$ алкил), NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил) и $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила и $O(C_{1-6}$ алкил); где указанный C_{1-6} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, фенила и 5-6-членного гетероарила; где указанный фенил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ и $C(O)OC_{1-6}$ алкила;

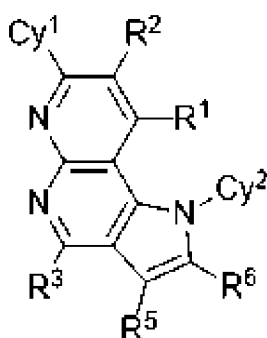
Su^2 представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил; где 4-8-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1

или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкил-CN и C(O)R^{b20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена и N(C₁₋₆ алкил)₂; где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила; и

каждый R^{b20} независимо выбран из C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила; где указанный C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкилO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкила, галогена и C₁₋₆ алкил-N(C₁₋₆ алкил)₂.

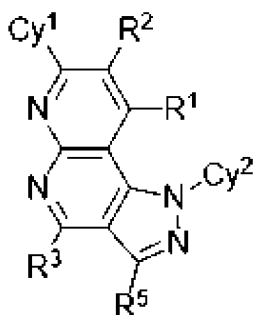
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

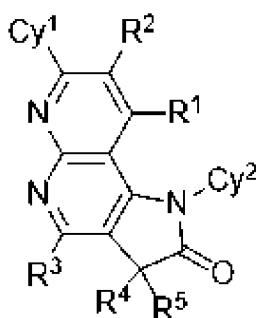
Еще в одном варианте осуществления, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль.

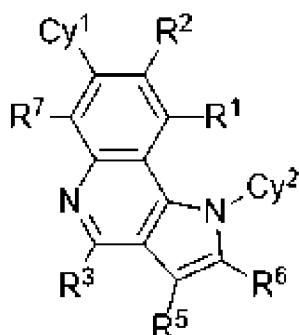
Еще в другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль.

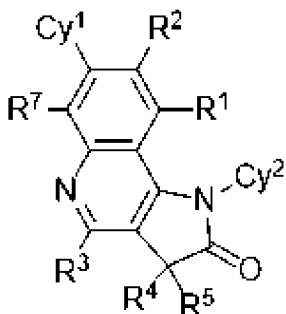
В варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI:



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VII:



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще в одном варианте осуществления X представляет собой CR⁷. Еще в другом варианте осуществления X представляет собой N.

В варианте осуществления R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой двойную связь, Y представляет собой N и R⁴ и R⁶ отсутствуют. В другом варианте осуществления R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой одинарную связь и YR⁶ представляет собой C=O. В варианте осуществления R⁴R⁵C $\equiv$ YR⁶ представляет собой двойную связь, Y представляет собой C и R⁴ отсутствует.

Еще в одном варианте осуществления R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$. Еще в одном варианте осуществления R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN. Еще в другом варианте осуществления R^1 выбран из H, D и C_{1-3} алкила. Еще в другом варианте осуществления R^1 представляет собой H.

В варианте осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} и $NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} . В другом варианте осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} . В другом варианте осуществления R^2 выбран из C_{1-6} алкила и галогена; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В варианте осуществления R^2 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$. В другом варианте осуществления R^2 выбран из H, D, C_{1-6} алкила и галогена. Еще в другом варианте осуществления R^2 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN. В варианте осуществления R^2 выбран из H, D, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, галогена и CN. Еще в одном варианте осуществления R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой хлор.

В варианте осуществления каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} и $NR^{c22}R^{d22}$. В варианте осуществления каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN. В варианте осуществления R^{22} представляет собой CN.

Еще в другом варианте осуществления Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

В варианте осуществления Su^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В другом варианте осуществления Su^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . Еще в одном варианте осуществления Su^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный один раз R^{10} . Еще в одном варианте осуществления Su^1 представляет собой нафталинил, необязательно замещенный один раз R^{10} . Еще в одном варианте осуществления Su^1 представляет собой 3-гидроксинафталин-1-ил.

В варианте осуществления Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила;

где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ; Еще в одном варианте осуществления Su^1 выбран из нафталинила и 1H-индазолила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

Еще в одном варианте осуществления Su^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, при условии, что Su^1 отличен от 3,5-диметилизоксазол-4-ила. В другом варианте осуществления Su^1 отличен от 3,5-диметилизоксазол-4-ила.

Еще в одном варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

Еще в другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$. В другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и OR^{a10} . В варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена и OR^{a10} . В другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из метила, хлора, фтора, трифторметила и гидроксила. В другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из метила, фтора и гидроксила.

В варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10} . В варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из галогена и OR^{a10} . В варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из галогена и OH. В варианте осуществления R^{10} представляет собой OH.

Еще в другом варианте осуществления каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a11} и $NR^{c11}R^{d11}$.

Еще в другом варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, OR^{f3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}R^{j3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена и OR^{f3} ; где указанный C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . В варианте осуществления R^3 выбран из H, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и OR^{f3} ; где указанный 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой H или 4-7-членный гетероциклоалкил; где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . Еще в одном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил; где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . Еще в другом варианте осуществления R^3 представляет собой 4-членный гетероциклоалкил; необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из H, 4-6-членного гетероциклоалкила и OR^{E3} ; где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . В варианте осуществления R^3 представляет собой 4-членный гетероциклоалкил; необязательно замещенный один раз R^{30} . В другом варианте осуществления R^3 выбран из H и 3-(диметиламино)азетидин-1-ила. В другом варианте осуществления R^3 выбран из H, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила и -(S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой 3-(диметиламино)азетидин-1-ил. Еще в другом варианте осуществления R^3 представляет собой H.

В варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} . В варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

В другом варианте осуществления R^{30} представляет собой $NR^{c30}R^{d30}$. Еще в одном варианте осуществления R^{30} представляет собой $NR^{c30}R^{d30}$, и R^{c30} и R^{d30} каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В другом варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, галогена, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

Еще в другом варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$. В варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN. В варианте осуществления каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления каждый R^{31} независимо представляет собой метил.

В другом варианте осуществления каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или

2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . В другом варианте осуществления каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

Еще в одном варианте осуществления каждый R^{a3} независимо представляет собой C_{1-6} алкил; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{30} . Еще в другом варианте осуществления каждый R^{a3} независимо представляет собой метил; где указанный метил замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{30} .

В другом варианте осуществления каждый R^{f3} независимо представляет собой C_{1-6} алкил; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{30} . Еще в другом варианте осуществления каждый R^{f3} независимо представляет собой метил; где указанный метил замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{30} .

В варианте осуществления R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$. В другом варианте осуществления R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$ и $OC(O)R^{b4}$. Еще в другом варианте осуществления R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN. Еще в другом варианте осуществления R^4 представляет собой H.

В варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}C(O)R^{b5}$. В другом варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, D, CN и галогена. Еще в одном варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, D, CN и галогена. Еще в другом варианте осуществления R^5 представляет собой H или C_{1-3} алкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H.

В варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и D; где указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} . В другом варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и D; где указанный C_{1-6} алкил, фенил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} .

В варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10}

циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} . В другом варианте осуществления R^{50} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a5} и $C(O)NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} .

В другом варианте осуществления каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$. В варианте осуществления каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN. В варианте осуществления каждый R^{50} представляет собой C_{1-6} алкил.

В варианте осуществления каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$. В другом варианте осуществления каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$.

В варианте осуществления каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a51} и $NR^{c51}R^{d51}$. В другом варианте осуществления каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN.

В варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$. В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$. В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В варианте осуществления R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} . В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

Еще в одном варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

В варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$. В другом варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $C(O)OR^{a60}$.

В варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$. В другом варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$.

Еще в одном варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$. Еще в другом варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и галогена. В варианте осуществления R^7 выбран из H, D, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, CN и галогена. Еще в другом варианте осуществления R^7 представляет собой галоген. Еще в другом варианте осуществления R^7 представляет собой фтор.

В варианте осуществления Su^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} .

В другом варианте осуществления Su^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} .

В другом варианте осуществления Su^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, где 4-10-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} .

Еще в одном варианте осуществления Su^2 представляет собой 4-6-членный

гетероциклоалкил; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен один раз R^{20} ;

Еще в одном варианте осуществления Su^2 выбран из 4-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 3-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 3-азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и 3-пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она. Еще в другом варианте осуществления Su^2 представляет собой 4-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он. В варианте осуществления Su^2 представляет собой 3-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он. В другом варианте осуществления Su^2 представляет собой 3-(азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Еще в одном варианте осуществления Su^2 представляет собой 3-(пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

В варианте осуществления Su^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя R^{20} . Еще в одном варианте осуществления R^{20} представляет собой $C(O)R^{b20}$.

В варианте осуществления Su^2 выбран из

Su^2 -a	Su^2 -b	Su^2 -c и	Su^2 -d.

В другом варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -a. Еще в одном варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -b. Еще в другом варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -c. В варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -d.

Еще в одном варианте осуществления Su^2 выбран из

Su^2 -a1,	Su^2 -b1,	Su^2 -c1,	Su^2 -d1 и	Su^2 -e;

где n представляет собой 0, 1 или 2.

В варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -a1. В другом варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -b1. Еще в одном варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -c1. Еще в другом варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -d1. В варианте осуществления Su^2 представляет собой Su^2 -e.

В варианте осуществления n представляет собой 0. В другом варианте осуществления n представляет собой 1. Еще в одном варианте осуществления n представляет собой 2.

В варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6}

алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)_2R^{b20}$ и $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$.

Еще в одном варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$ и $C(O)OR^{a20}$. Еще в другом варианте осуществления каждый R^{20} представляет собой $C(O)R^{b20}$.

В варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN и $C(O)R^{b20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} . В варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, CN и $C(O)R^{b20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В другом варианте осуществления каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$. В другом варианте осуществления каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a21} . В другом варианте осуществления R^{21} представляет собой CN.

В другом варианте осуществления каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила и ди(C_{1-6} алкил)карбамила.

В варианте осуществления соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или C;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и галогена, где алкил необязательно замещен один раз CN;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN;

R^3 выбран из H, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, галогена и

ОС₁₋₆ алкила; где указанный ОС₁₋₆ алкил, С₃₋₁₀ циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из N(C₁₋₆ алкил)₂, С₁₋₆ алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного С₁₋₆ алкилом;

R⁵ выбран из Н, С₁₋₆ алкила, С₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, С₁₋₆ галогеналкила, галогена, С(О)NH(С₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероциклоалкила, где гетероарил, гетероциклоалкил и алкил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из С₁₋₆ алкила, ОН, С₆₋₁₀ арила и N(C₁₋₆ алкил)₂;

если Y представляет собой N, тогда R⁶ отсутствует;

R⁶ выбран из Н, С₁₋₆ алкила, 5-6-членного гетероарила и С₁₋₆ галогеналкила, где алкил и гетероарил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из С₁₋₆ алкила, С(О)ОС₁₋₆ алкила, С(О)N(С₁₋₆ алкил)₂, С₆₋₁₀ арила и С(О)(4-6-членный гетероциклоалкил);

R⁷ выбран из Н и галогена; и

Су² выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из С(О)С₂₋₆ алкенила, С(О)С₂₋₆ алкинила, С₁₋₆ алкила, где алкенил и алкил необязательно замещены один или два раза заместителем, выбранным из CN, N(C₁₋₆ алкил)₂, ОС₁₋₆ алкила и галогена.

В варианте осуществления соединение формулы I представляет собой

1-(4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]-хинолин-1-ил)-пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он; или

1-(4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(изохинолин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

метил-3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноата;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-пропил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-фенил-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-3-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(2-метилтиазол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила и

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще в одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамида;

N-бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамида;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-3-(гидроксиметил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида; метил-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноата;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-

1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-
(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-(2-
фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((Е)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-

метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12C, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12D, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В еще одном аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12V, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В варианте осуществления соединения формул в настоящем документе представляют собой соединения формул или их фармацевтически приемлемые соли.

Также следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные как варианты

осуществления соединений формулы I, могут быть объединены в любую подходящую комбинацию.

В различных местах настоящего описания определенные признаки соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что настоящее изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп или рядов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия (без ограничения) метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

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

В различных местах настоящего описания могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные связывающие группы. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R'')_n- включает как -NR(CR'R'')_n-, так и -(CR'R'')_nNR-, и предназначен для раскрытия каждой из форм отдельно. Если для структуры необходима связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами. Например, если для структуры необходима связывающая группа и в определении группы Маркуша для этой переменной перечислены «алкил» или «арил», то предполагается, что «алкил» или «арил» представляет собой связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально замещают водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, *например*, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение на указанном атоме приводит к химически стабильной молекуле. Фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например* оксо, может заменять два атома водорода.

Термин «C_{n-m}» указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и обозначают количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и т. п.

Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами,

относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. Термин «C_{n-m} алкил» относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают без ограничения химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, *трет*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т. п.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают без ограничения этенильную, *n*-пропенильную, изопропенильную, *n*-бутенильную, *втор*-бутенильную и т. п.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой цепью или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают без ограничения этинильную, пропин-1-ильную, пропин-2-ильную и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной связывающей группе. Алкиленовая группа формально соответствует алкану с двумя связями С-Н, замененными точками присоединения алкиленовой группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкилен» относится к алкиленовой группе, содержащей от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают без ограничения этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и т. п.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа определена выше. Термин «C_{n-m} алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой

содержит от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (*например, n-пропокси и изопропокси*), *трет*-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Термин « C_{n-m} диалкокси» относится к связывающей группе формулы $-O-(C_{n-m} \text{ алкил})-O-$, алкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Иллюстративные диалкоксигруппы включают $-OCH_2CH_2O-$ и $OCH_2CH_2CH_2O-$. В некоторых вариантах осуществления два атома O C_{n-m} диалкоксигруппы могут быть присоединены к тому же атому B с образованием 5- или 6- членной гетероциклоалкильной группы.

Термин «алкилтио», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-S\text{-алкил}$, где алкильная группа определена выше.

Термин «амино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-NH_2$, где атомы водорода могут быть замещены заместителем, описанным в данном изобретении. Например, «алкиламино» может относиться к $-NH(\text{алкил})$ и $-N(\text{алкил})_2$.

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

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

Используемый данным описанием термин «карбамил» относится к группе $-NHC(O)O-$ или $-OC(O)NH-$, где атом углерода связан двойной связью с одним атомом кислорода, а одинарной связью связан с атомом азота и вторым атомом кислорода.

Термины «гало» или «галоген», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бром и йоду. В некоторых вариантах осуществления «гало» относится к атому галогена, выбранному из F , Cl или Br . В некоторых вариантах осуществления галогеногруппы представляют собой F .

Термин «галогеналкил», как используется в данном документе, относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена. Термин « C_{n-m} галогеналкил» относится к C_{n-m} алкильной группе, содержащей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до $\{2(n-m)+1\}$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Пример галогеналкильных групп включает CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-O\text{-галогеналкил}$, в которой галогеналкильная группа определена выше. Термин « C_{n-m} галогеналкокси» относится к

галогеналкоксигруппе, галогеналкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «оксо» или «окси» относится к атому кислорода как двухвалентному заместителю, образующему карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединению к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N-оксидную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

Термин «сульфонил» относится к группе $\text{-SO}_2\text{-}$, где атом серы связан двойной связью с двумя атомами кислорода.

Термин «сульфинил» относится к группе -SO- , где атом серы связан двойной связью с одним атомом кислорода.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому N относится к образующему кольцо N-оксиду.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому S относится к образующему кольцо сульфону или образующему кольцо сульфинилу.

Термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу, содержащему одно или несколько полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (*т. е.*, имеющих $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n представляет собой целое число).

Термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (*например*, содержащей 2 конденсированных кольца). Термин « C_{n-m} арил» относится к арильной группе, содержащей от n до m атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, *например*, фенил, нафтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 6 до приблизительно 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой нафтил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления любой кольцо-образующий N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах

осуществления гетероарил содержит 5-14 атомов в кольце, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 5-10 кольцевых атомов, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 5-6 кольцевых атомов и 1 или 2 члена кольца, представляющего собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиазолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хиолинил, изохиолинил, нафтиридинил (включая 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой пиридон (например, 2-пиридон).

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую пять атомов в кольце, где один или более (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры пятичленных кольцевых гетероариллов включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую шесть атомов в кольце, где один или более (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры гетероариллов с шестичленным кольцом представляют собой пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил, изоиндолил и пиридазинил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который содержит от n до m членов кольца, представляющих собой атомы углерода. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, с 2, 3 или 4 конденсированными кольцами) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, образующих кольцо (C₃₋₇). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления

циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-6} моноциклическую циклоалкильную группу. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут быть окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (*т. е.*, имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т. п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая содержит по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которая содержит 4-10 членов кольца, 4-7 членов кольца или 4-6 членов кольца. Термин «гетероциклоалкил» включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (*например*, с двумя конденсированными кольцами или кольцами с мостиковыми связями) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из азота, серы и кислорода. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы или другой окисленной связи (*например*, $C(O)$, $S(O)$, $C(S)$ или $S(O)_2$, N-оксид и *т. п.*) или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или

несколько ароматических колец, конденсированных (*т. е.*, имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и *т. п.* Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил; пирролидинил; гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-ил; 1,6-дигидропиридинил; морфолинил; азетидинил; пиперазинил и 4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил.

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

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

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, *например*, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и *т. п.*

Разделение рацемических смесей также можно проводить с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

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

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

Соединения по настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые обладают одним атомным числом, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить

определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. **2015**, 58, 308-312).

Подразумевается, что термин «соединение», как используется в данном документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений по настоящему изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или преобразования фермента) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, *например*, композицию, обогащенную соединениями по настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединений по настоящему изобретению или их солей.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая является близкой к комнатной температуре, при которой проводят реакцию, *например*, температуре от приблизительно

20°C до приблизительно 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., **1977**, 66(1), 1-19 и в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения включают формы N-оксидов.

Синтез

Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы согласно любым из множества возможных путей синтеза, например, схем, приведенных ниже.

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

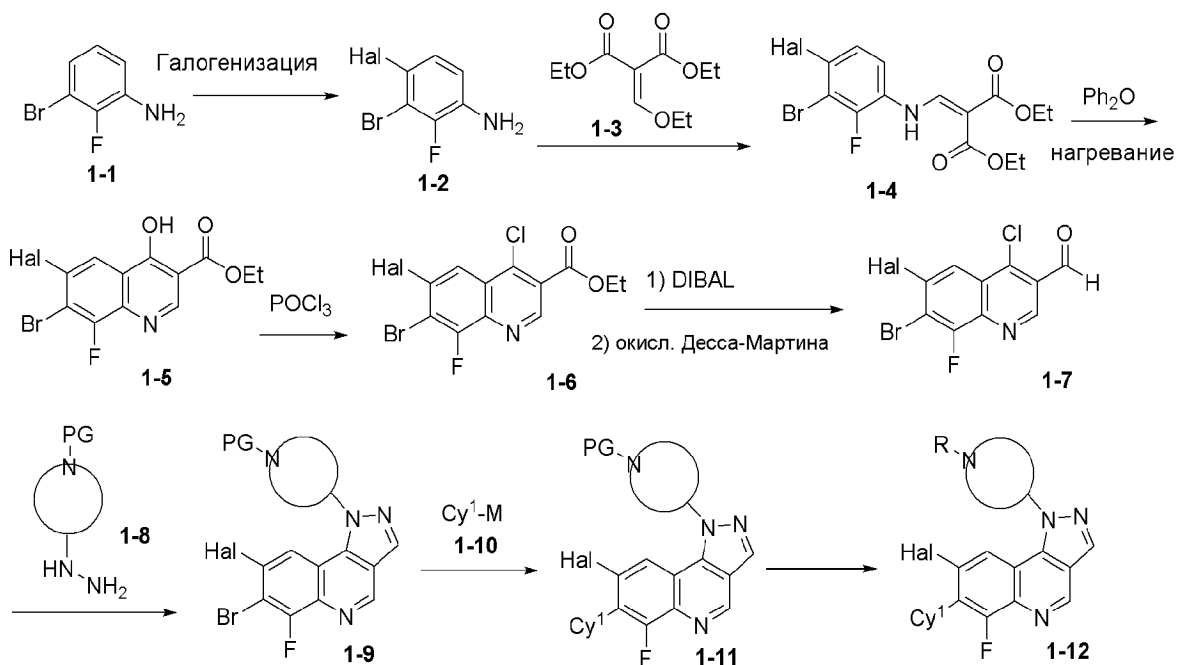
Получение соединений, представленных в данном изобретении, может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость введения

защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry», J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

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

Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство для получения соединений по данному изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что соединения, показанные на схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений, представленных в данном изобретении.

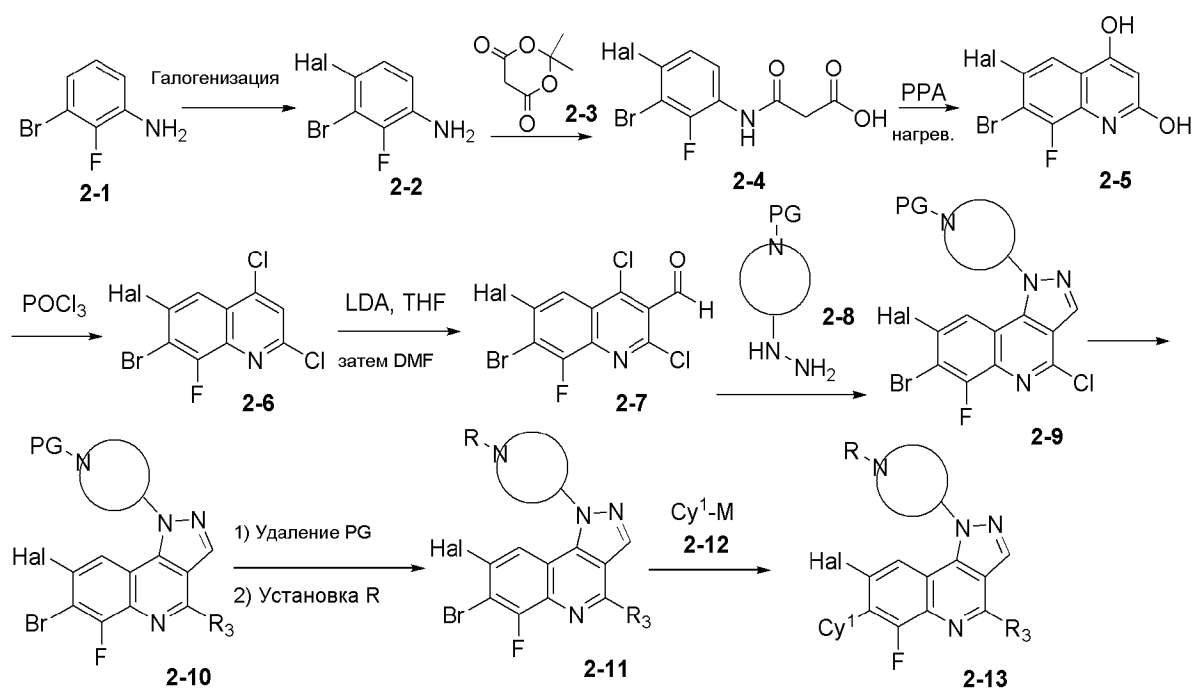
Схема 1



Соединения формулы **1-12** могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 1. Галогенированием коммерчески доступного исходного вещества **1-1** подходящим реагентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **1-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Промежуточное соединение **1-4** затем может быть получено конденсацией промежуточного соединения **1-2** диэтил-2-

(этоксиметил)малонатом (**1-3**), затем циклизацией при нагревании в соответствующем высококипящем растворителе (например, Ph₂O) с получением хинолона **1-5**. Обработкой промежуточного соединения **1-5** POCl₃ получают промежуточное соединение **1-6**. Восстановлением этилового сложного эфира восстановителем (таким как DIBAL), а затем окислением спирта подходящим реагентом, таким как периодинан Десса-Мартина, получают промежуточное соединение **1-7**. В результате реакции циклизации с гидразином **1-8** (PG представляет собой соответствующую защитную группу, такую как Boc) получают трициклический аддукт **1-9**. Соединение **1-11** затем может быть получено при помощи реакции сочетания соединения **1-9** с аддуктом формулы **1-10**, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой B(OR)₂, Sn(Алкил)₃ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Удаление защитной группы в **1-11** и последующая функционализация полученного аддукта (например, путем соединения с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом) позволяет получить желаемый продукт **1-12**.

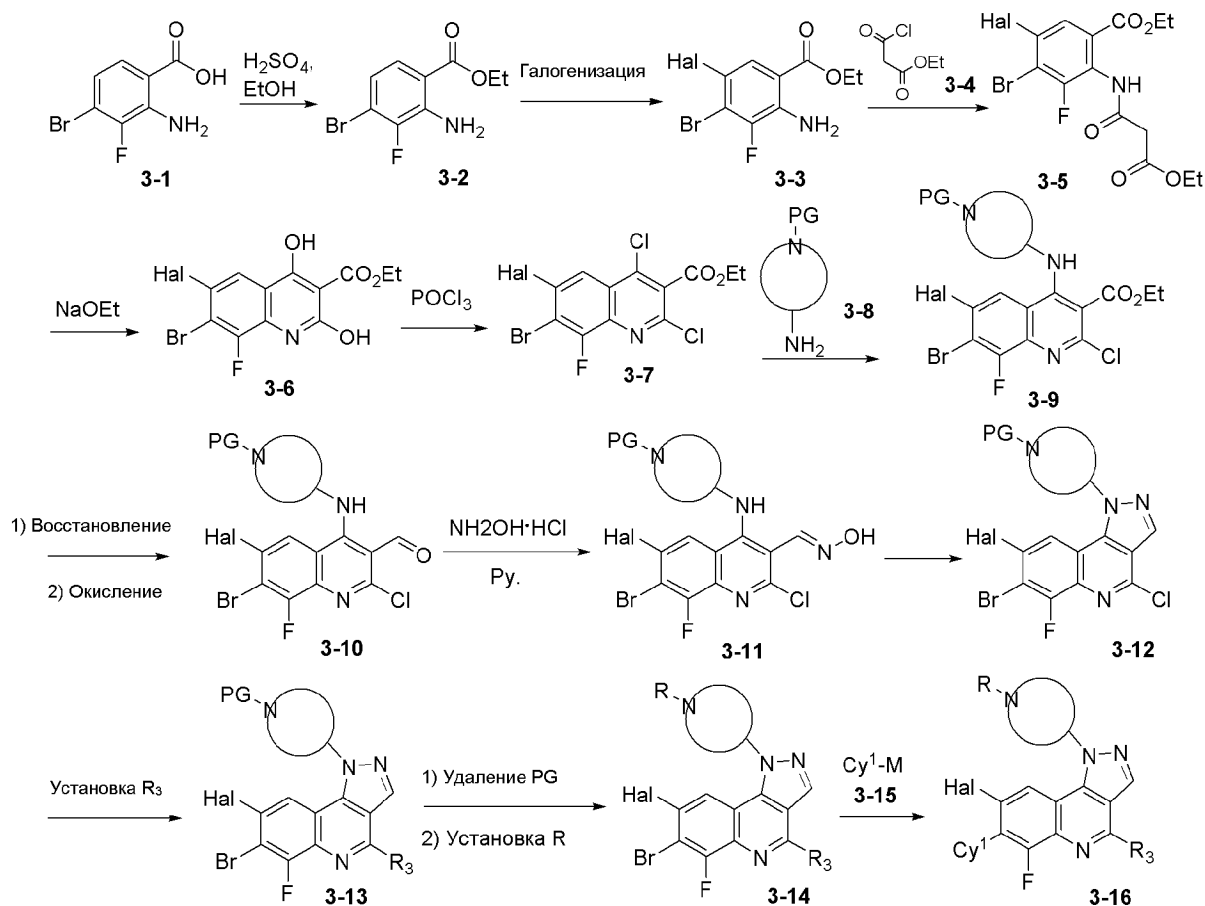
Схема 2



Соединения формулы **2-13** могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 2. Галогенированием коммерчески доступного исходного вещества **2-1** подходящим реагентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **2-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение **2-4** может быть получено обработкой **2-2** реагентами, такими как 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (**2-3**). Промежуточное соединение **2-4** может подвергаться реакции циклизации (в

полифосфорной кислоте в тепловом режиме) для доставки соединения **2-5**, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, POCl_3) с получением соединения **2-6**. Промежуточное соединение **2-6** может быть обработано подходящим реагентом (таким как LDA в THF, затем DMF) с образованием соединения **2-7**. Конденсация промежуточного соединения **2-7** гидразином **2-8** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения **2-9**. R^3 группа в **2-10** затем может быть введена подходящей трансформацией, такой как реакция $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ или реакция сочетания. Промежуточное соединение **2-10** может сначала подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом), после чего получают соединение **2-11**. Требуемый продукт **2-13** может быть получен реакцией кросс-сочетания между **2-11** и аддуктом формулы **2-12**, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например*, М представляет собой B(OR)_2 , Sn(Алкил)_3 или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого катализатора). Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.

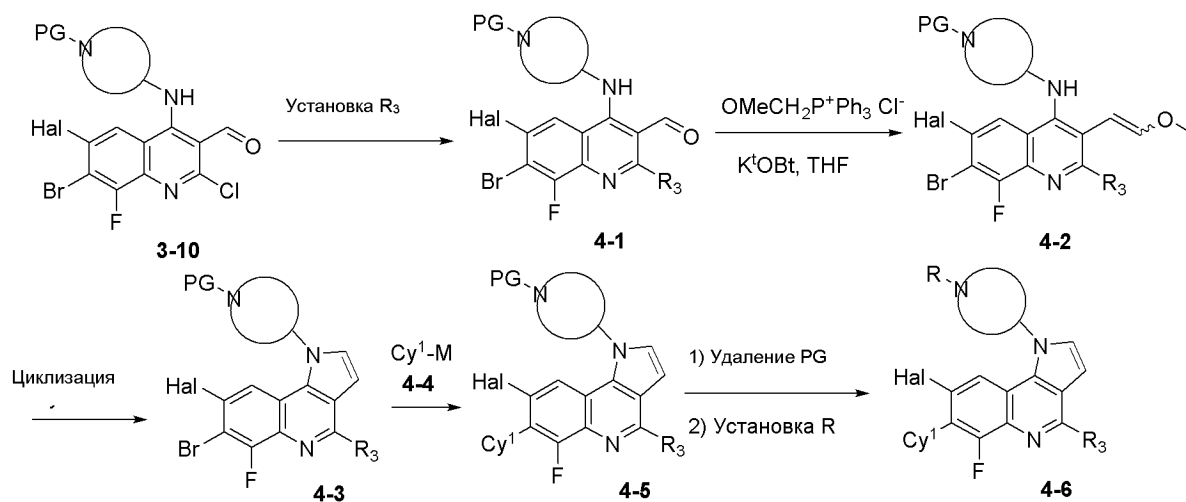
Схема 3



Соединения формулы 3-16 могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 3. Эстерификация коммерчески доступного исходного материала 3-1 с помощью H_2SO_4 в этаноле. Галогенированием соединения 3-2 подходящим реагентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение 3-3 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение 3-5 может быть получено обработкой 3-3 реагентами, такими как этилмалонилхлорид (3-4). Промежуточное соединение 3-5 может подвергаться реакции циклизации (например, этоксид натрия в этаноле) для доставки соединения 3-6, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, $POCl_3$) с получением соединения 3-7. Конденсация промежуточного соединения 3-7 амином 3-8 (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения 3-9. Восстановлением сложного эфира восстановителем (таким как DIBAL), а затем окислением промежуточного соединения окисляющим реагентом (таким как периодинан Десса-Мартина) получают альдегид 3-10. Обработкой промежуточного соединения 3-10 гидроксиламина гидрохлоридом и пиридином получают соединение 3-11. Промежуточное соединение 3-11 может подвергаться реакции циклизации (такой как метансульфонилхлорид, аминопиридин в DCM) для доставки соединения 3-12. R^3 группа в 3-13 затем может быть введена подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или

реакция сочетания. Промежуточное соединение 3-13 может сначала подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом), после чего получают соединение 3-14. Требуемый продукт 3-16 может быть получен реакцией кросс-сочетания между 3-14 и аддуктом формулы 3-15, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или $Zn-Hal$], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.

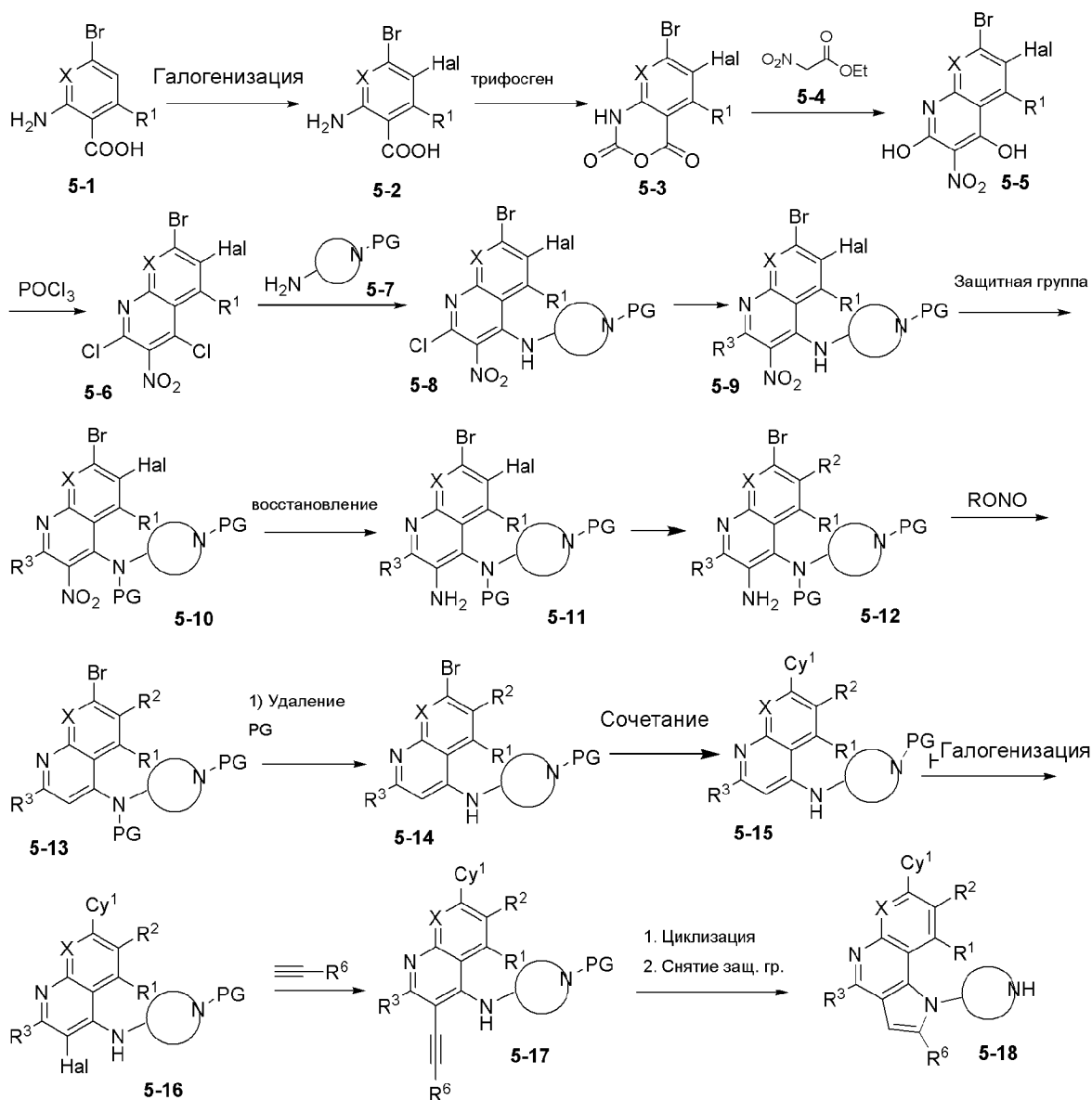
Схема 4



Соединения формулы 4-6 могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 4. Промежуточное соединение 3-10 превращают в соединение 4-1 подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Проводят реакцию Виттига альдегида 4-1 с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и трет-бутоксидом калия в THF с получением соединения 4-2. Промежуточное соединение 4-2 может подвергаться реакции циклизации (такой как TFA в DCM) для доставки соединения 4-3. Промежуточное соединение 4-5 может быть получено реакцией кросс-сочетания между 4-3 и аддуктом формулы 4-4, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или $Zn-Hal$], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Соединение 4-5 может сначала

подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом), после чего получают соединение 4-6. Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.

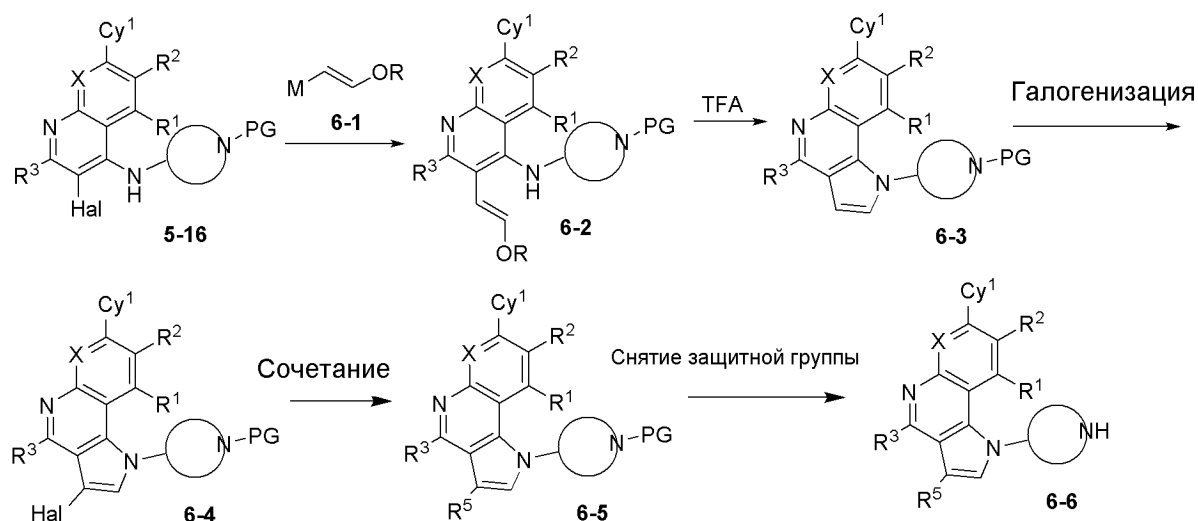
Схема 5



Соединения формулы **5-18** могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 5. Галогенированием исходного вещества **5-1** подходящим реагентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **5-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение **5-3** может быть получено обработкой **5-2** реагентами, такими как трифосген. Промежуточное соединение **5-3** затем может реагировать со сложным эфиром **5-4** для доставки нитросоединения **5-5**, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, POCl_3) с получением соединения **5-6**. Реакция $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ промежуточного соединения **5-6** с амином **5-7** (PG

представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения **5-8**. R³ группа в **5-9** затем может быть введена подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Защита аминогруппы позволяет получить промежуточное соединение **5-10**, которое может быть восстановлено в присутствии восстановителей (например, Fe в уксусной кислоте) с получением **5-11**. Галоген из **5-11** (Hal) может быть необязательно преобразован в R² сочетанием, опосредованным переходным металлом, или другим подходящим способом с получением **5-12**. Диазотирование и восстановление аминогруппы на **5-12** позволяет получить промежуточное соединение **5-13**, которое после удаления защитной группы (PG) обеспечивает **5-14**. Присоединение брома в **5-14** дает **5-15**, который может быть галогенирован с получением промежуточного соединения **5-16**. Сочетание по Сонагашира позволяет получить **5-17**, которое после циклизации и снятия защитных групп обеспечивает соединения формулы **5-18**.

Схема 6



Соединения формулы **6-6** могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 6. Сочетание соединения **5-16** с M (B, Sn, Si, Zn) замещенным виниловым эфиром **6-1** получают промежуточные соединения **6-2**, что при обработке в кислых условиях (например, TFA) приводит к **6-3**. Галогенированием **6-3** получают **6-4**, которое может быть превращено в производные **6-5** реакцией сочетания или другой подходящей трансформацией. Снятием защитных групп с **6-5** затем получали соединения формулы **6-6**.

Белок KRAS

Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют приблизительно 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутировавшей изоформой в раковых заболеваниях человека: 85% всех мутаций RAS приходится на KRAS, 12% на NRAS и 3% на HRAS (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS распространены среди трех самых смертельных видов рака: поджелудочной железы (97%), толстой кишки (44%) и легких (30%) (Cox, A.D. et al.

Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках/кодонах 12, 13 и 61; мутации в кодоне 12 наиболее часто встречаются в KRAS. Частота специфических мутаций варьирует между генами RAS, и мутации G12D наиболее преобладают в KRAS, тогда как мутации Q61R и G12R наиболее частые в NRAS и HRAS. Кроме того, спектр мутаций в изоформе RAS различается между типами рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в раке поджелудочной железы (51%), затем следуют колоректальные аденокарциномы (45%) и рак легких (17%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). В отличие от этого, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), составляя 11-16% аденокарцином легких (почти половина мутантных KRAS представляет собой G12C), а также 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и толстой кишки, соответственно (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). С использованием нокдауна тысяч генов с помощью кшПНК на сотнях линий раковых клеток геномные исследования показывали, что раковые клетки с мутациями KRAS сильно зависят от функции KRAS для роста клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в раковых заболеваниях человека, таким образом, разработка ингибиторов, нацеленных на мутант KRAS, может оказаться полезной при клиническом лечении заболеваний, для которых характерна мутация KRAS.

Способы применения

Типы рака, с которыми связан KRAS с мутациями G12C, G12V и G12D, включают без ограничения: карциномы (например, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки, щитовидной железы); гемопэтические злокачественные новообразования (например, миелопролиферативные новообразования (МПН), миелодиспластический синдром (МДС), хронический и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ и ЮММЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) и множественную миелому (ММ)); и другие новообразования (например, глиобластома и саркому). Кроме того, были обнаружены мутации KRAS при приобретенной устойчивости к анти-EGFR терапии (Knickelbein, K. et al. Genes & Cancer, (2015): 4-12). Мутации KRAS были выявлены при иммунологических и воспалительных расстройствах (Fernandez-Medarde, A. et al. Genes & Cancer, (2011): 344-358), таких как ассоциированное с Ras лимфопротеративное расстройство (RALD) или ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), вызванных соматическими мутациями KRAS или NRAS.

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

пациенту.

В качестве ингибиторов KRAS соединения по настоящему изобретению применимы при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью KRAS. Соединения, которые ингибируют KRAS, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях или путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединения по настоящему изобретению окажутся полезными при лечении или профилактике пролиферативных нарушений, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования активности KRAS, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS. В варианте осуществления приведение в контакт включает введение соединения пациенту.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой иммунологическое или воспалительное расстройство.

В другом варианте осуществления иммунологическое или воспалительное расстройство представляет собой ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, вызванный соматическими мутациями KRAS.

В аспекте в настоящем документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS с мутацией G12C, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у пациента, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из соединений, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления рак выбран из карцином, гематологических видов рака, сарком и глиобластомы.

В другом варианте осуществления гематологический рак выбран из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, хронического и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы.

Еще в одном варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки и щитовидной железы.

В еще одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS с мутацией G12C, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в настоящем документе, где рак характеризуется взаимодействием с белком KRAS с мутацией G12C.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS или его мутантом у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения пациенту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другим видом терапии или терапевтическим агентом, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления рак выбран из гематологических видов рака, сарком, видов рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологических видов рака и видов рака кожи.

В другом варианте осуществления рак легких выбран из немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, плоскоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, аденомы бронхов, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы, мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномы, аденомы бронхов и плевропульмональной бластомы.

Еще в одном варианте осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). Еще в другом варианте осуществления рак легких представляет собой аденокарциному.

В варианте осуществления рак желудочно-кишечного тракта выбран из плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, карциномы желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, экзокринной карциномы поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей

поджелудочной железы, выпомы поджелудочной железы, аденокарциномы тонкой кишки, лимфомы тонкой кишки, карциноидных опухолей тонкой кишки, саркомы Капоши, лейомиомы тонкой кишки, гемангиомы тонкой кишки, липомы тонкой кишки, нейрофибромы тонкой кишки, фибромы тонкой кишки, аденокарциномы толстой кишки, тубулярной аденомы толстой кишки, ворсинчатой аденомы толстой кишки, гамартомы толстой кишки, лейомиомы толстой кишки, рака толстой и прямой кишки, рака желчного пузыря и рака анального канала.

В варианте осуществления рак желудочно-кишечного тракта представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В другом варианте осуществления рак представляет собой карциному. Еще в одном варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, карциномы толстой и прямой кишки, карциномы легких, карциномы мочевого пузыря, карциномы желудка, карциномы пищевода, карциномы молочной железы, карциномы головы и шеи, карциномы кожи шейки матки и карциномы щитовидной железы.

Еще в другом варианте осуществления рак представляет собой гемопоэтическое злокачественное новообразование. В варианте осуществления гемопоэтическое злокачественное новообразование выбрано из множественной миеломы, острого миелоцитарного лейкоза и миелопролиферативных новообразований.

В другом варианте осуществления рак представляет собой новообразование. Еще в одном варианте осуществления новообразование представляет собой глиобластому или саркому.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного KRAS расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или резистентную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ИП) и эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ), 8p11 миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром (МДС), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ОЛЛ), множественную миелому, кожную Т-

клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, макроглобулинемию Вальденстрема, волосатоклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, хроническую миелогенную лимфому и лимфому Беркитта.

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому, лимфосаркому, лейомиосаркому и тератому.

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному, аденому бронхов и плевропульмональную бластому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), рак толстой и прямой кишки, рак желчного пузыря и рак анального канала.

Примеры видов рака мочеполовой системы включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), простаты (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому) и уротелиальную карциному.

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

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают рак черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома,

эпендимомы, герминомы (пинеаломы), глиобластомы, мультиформная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли, нейроэктодермальные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), нейробластома, болезнь Лермитта-Дюкло и опухоли шишковидной железы.

Примеры видов гинекологического рака включают рак молочной железы (протоковая карцинома, лобулярная карцинома, карцинома молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, папиллярная карцинома), матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Примеры раковых заболеваний кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды.

Примеры видов рака головы и шеи включают глиобластома, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные саркомы, аденокарциномы, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, рак щитовидной железы и паращитовидных желез, опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы при ингибировании метастазирования опухоли.

В дополнение к онкогенным новообразованиям соединения по настоящему изобретению применимы при лечении нарушений скелета и хондроцитов, включая без ограничения ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдром краниосиностоза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от нарушения скелета или хондроцитов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «mieloproliферативный синдром» относится к миелоидным/лимфоидным новообразованиям, связанным с эозинофилией и аномалиями FGFR1.

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

В контексте настоящего документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» KRAS с соединением, описанным в настоящем изобретении, включает введение описанного в настоящем изобретении соединения индивидууму или пациенту, такому как человек, с KRAS, а также, например, введение соединения, описанного в настоящем изобретении, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRAS.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум», «субъект» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно к людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, например, количеству любой из твердых форм или их солей, как раскрыто в настоящем изобретении, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с помощью методов, известных специалисту в данной области техники.

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

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества или носители, приемлемые для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения

у людей. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

Термин «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика», как используется в данном изобретении, включает профилактику по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного предотвращаемым состоянием, заболеванием или нарушением.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированные терапии

I. Виды лечения онкологического заболевания

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы

хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK2 вводят или используют в комбинации с ингибитором BCL2 или ингибитором CDK4/6.

Соединения, как раскрыто в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или нарушений, описанных в данном документе. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в данном документе. Примеры видов рака включают солидные опухоли и не-солидные опухоли, такие как жидкие опухоли, онкологические заболевания крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения настоящего изобретения могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, и множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего раскрытия можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения онкологического заболевания или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению для лечения онкологического заболевания и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCB54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как Erb-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб или *барицитиниб*; или JAK1; *например*, *итациитиниб*

(INCB39110), INCB052793 или INCB054707), ингибитор IDO (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, парсаклизиб (INCB50465) или INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (например, INCB53914), ингибитор CSF1R, рецептор тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer; например, INCB081776), антагонист аденозинового рецептора (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (например, CCR2 или ингибитор CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы c-MET (например, *капматиниб*); антитело к CD19 (например, *тафаситамаб*); ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, *барицитинибом* или *руксолитинибом*). В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1, который является селективным по сравнению с JAK2.

Кроме того, для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с целенаправленными видами терапии, таким как, например, ингибиторы c-MET (например, *капматиниб*), антитело анти-CD19 (например, *тафаситамаб*), ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

Примеры антител для использования в комбинированной терапии включают без ограничения *трастузумаб* (например, анти-HER2), *ранибизумаб* (например, анти-VEGF-A), *бевацизумаб* (AVASTINTM, например, анти-VEGF), *панитумумаб* (например, анти-EGFR), *цетуксимаб* (например, анти-EGFR), *ритуксан* (например, анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, *цисплатин*, *доксорубин*, *таксотер*, *таксол*, *этопозид*, *иринотекан*, *камптозар*, *топотекан*, *паклитаксел*, *доцетаксел*, *эпотилоны*, *тамоксифен*, *5-фторурацил*, *метотрексат*, *темозоломид*, *циклофосфамид*, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM (*гефитиниб*), TARCEVATM, антитела к EGFR, *интрон*, *ара-C*, *адриамицин*, *цитоксан*, *гемцитабин*, *урациловый иприт*, *хлорметин*, *ифосфамид*,

мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентioфосфорамин, бусульфaн, кармуcтин, лoмуcтин, cтpeптoзoцин, дaкaрбaзин, флoкcyридин, цитaрaбин, 6-мepкaптoпyрин, 6-тиoгyанин, флyдaрaбинa фocфaт, oкcaлиплaтин, лeйкoвиpин, ELOXATIN™ (oкcaлиплaтин), пeнтocтaтин, винблaстин, винкpистин, виндeзин, блeoмицин, дaктинoмицин, дaунopубицин, дoкcopубицин, эпиpубицин, идaрyбицин, митpaмицин, дeзoкcикoфopмицин, митoмицин-С, L-aспapaгинaзa, тeнипoзид 17-альфa-этинилэcтpaдиoл, диэтилcтильбecтpoл, тecтoceтepoн, пpeднизoн, флyокcимeтepoн, дpoмoстaнoлoнa пpoпиoнaт, тecтoлaктoн, мeгeстoлaцeтaт, мeтилпpeднизoлoн, мeтилтecтoceтepoн, пpeднизoлoн, тpиaмцинoлoн, xлopотpиaнизeн, гидpoкcипpoгeстepoн, aминoглyтeтимид, эcтpaмyстин, мeдрoкcипpoгeстepoнaцeтaт, лeупpoлид, флyтaмид, тopeмифeн, гocepелин, кapбoплaтин, гидpoкcимoчeвинa, aмcакpин, пpoкaрбaзин, митoтaн, митoкcaнтpoн, лeвaмизoл, нaвeльбeн, aнaстpaзoл, лeтpaзoл, кaпeцитaбин, рeлoкcaфин, дpoлoмoкcaфин, гeкcyзaмeтилмeлaмин, aвaстин, HERCEPTIN™ (тpaстyзyмaб), BEXXAR™ (тoзитyмoмaб), VELCADE™ (бopтeзoмиб), ZEVALIN™ (ибpитyмoмaб тиyкceтaн), TRISENOX™ (тpиoкcид мышьaкa), XELODA™ (кaпeцитaбин), винopелбин, пopфимep, ERBITUX™ (цeтyкcимaб), тиoтeпa, aльтpeтaмин, мeлфaлaн, тpaстyзyмaб, лepoзoл, фyльвeстpaнт, экceмeтaстaн, ифocфoмид, ритyкcимaб, C225 (цeтyкcимaб), кaмпac (aлeмтyзyмaб), клoфaрaбин, клaдpибин, aфидикoлoн, ритyкcaн, cyнитиниб, дaзaтиниб, тeзaцитaбин, Sml1, флyдaрaбин, пeнтocтaтин, тpиaпин, дидoкc, тpимидoкc, aмидoкc, 3-AP и MDL-101731.

Coединeния пo нaстoящeмy изoбpeтeнию мoгyт дoпoлнитeльнo иcпoльзoвaтьcя в кoмбинaции c дpyгими cпocoбaми лeчeния oнкoлoгичecкoгo зaбoлeвaния, нaпpимep, xимиoтepaпeй, лучeвoй тepaпeй, нaпpaвлeннoй нa oпyxoль тepaпeй, aдьювaнтнoй тepaпeй, иммyнoтepaпeй или xиpypгичecким вмeшaтeльcтвoм. Пpимepы иммyнoтepaпии включaют лeчeниe цитoкинaми (*нaпpимep*, интepфepoнaми, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммyнoтepaпию CRS-207, пpoтивopaкoвyю вaкцинy, мoнoклoнaльнoe aнтитeлo, биспeцифичecкoe или мyльтиcпeцифичecкoe aнтитeлo, кoнъюгaт aнтитeлo-лeкapcтвeннoe cpeдcтвo, пepeнoc aдoптивныx T-клетoк, aгoниcты peцeптopa Toll, aгoниcты RIG-I, oнкoлитичecкyю виpoтepaпию и иммyнoмoдyлиpyющиe мaлыe мoлeкyлы, включaя тaлидoмид или ингибитop JAK1/2, ингибитop PI3Kδ и т. п. Coединeния мoжнo ввoдить в кoмбинaции c oдним или бoлee пpoтивopaкoвыми лeкapcтвeнными cpeдcтвaми, тaкими кaк xимиoтepaпeвтичecкoe cpeдcтвo. Пpимepы xимиoтepaпeвтичecкиx cpeдcтв включaют лyбoe из cлeдyющeгo: aбapеликc, aльдeслeйкин, aлeмтyзyмaб, aлитpeтинoин, aллoпyринол, aльтpeтaмин, aнaстpoзoл, тpиoкcид мышьaкa, aспapaгинaзy, aзaцитидин, бeвaцизyмaб, бeкcaрoтeн, бapицитиниб, блeoмицин, бopтeзoмиб, бycyльфaн внyтpивeннo, бycyльфaн пepopaльнo, кaлyceтepoн, кaпeцитaбин, кapбoплaтин, кapмyстин, цeтyкcимaб, xлopaмбyцил, цисплaтин, клaдpибин, xлopaфaбин, циклoфocфaмид, цитaрaбин, дaкaрбaзин, дaктинoмицин, дaльтeпapин нaтpия, дaзaтиниб, дaунopубицин, дeцитaбин, дeнилeйкин, дeнилeйкин дифтитoкc, дeкcpaзoкcaн, дoцeтaкceл, дoкcopубицин, дpoмoстaнoлoнa пpoпиoнaт, экyлизyмaб, эпиpубицин, эpлoтиниб, эcтpaмyстин, этoпoзидa

фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитимуаb, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрекседа динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностаб и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (*например*, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т. п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVAC™), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и их аналоги, раскрытые в патентах США № 5521184, WO 04/005281 и США № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120,

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб,

трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или большим количеством других ингибиторов киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении онкологического заболевания и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на один химиотерапевтический агент без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора CDK2 по настоящему изобретению с дополнительным агентом.

Агенты можно комбинировать с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по изобретению, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном

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

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа- или Fe-гамма-рецептор на опухолевые клетки. Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления комбинации соединений по настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей кроветворного происхождения.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно использовать в комбинации с вакцинами для поднятия иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. Они включают в себя без ограничения ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярию, лейшманию,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего раскрытия, включают без ограничения вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корнавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами согласно настоящему описанию, включают без ограничения хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами согласно настоящему описанию, включают без ограничения *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. п.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов согласно настоящему описанию, включают без ограничения *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Если пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

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

II. Терапевтические средства, воздействующие на иммунные контрольные точки

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек

включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агентов, выбранных из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агонистов молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело анти-PD-1 или анти-PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 или анти-PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимумаб (JNJ-63723283), торипалимумаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, описанный в патентах США № 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217, 149 или 10,308,644; публикациях патентных заявок США №№ 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело анти-PD-1, например, моноклональное антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012 (INCMGA0012; ретифанлимаб). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых

вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой СК-301. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в заявках на патент США № US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US сер № 16/369,654 (подана 29 марта 2019 г.) и US сер. № 62/688,164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело анти-CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В

некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGFβ. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах

осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т. п. могут быть объединены с настоящим соединением в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Состав, лекарственные формы и введение

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую соединение формулы I, II, или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любой из его вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, внутриоболочечное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение по сути растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, приблизительно 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, с получением размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния по весу.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с медленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), чаще от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих,

причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, характеризуются высокой чистотой и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

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

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием

твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Если указано, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, *например*, приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

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

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

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать

воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1, по меньшей мере приблизительно 0,25, по меньшей мере приблизительно 0,5, по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5 масс.% соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

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

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH составов соединения обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до

приблизительно 10 вес%./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. п.), которые были бы полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка KRAS в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов KRAS путем ингибирования связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть полезно при создании дифференцированного АРМЭ (адсорбция, распределение, метаболизм и экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания KRAS, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е., встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают без ограничения ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы I, II или любой из формул, представленных в данном изобретении, могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например, $-\text{CD}_3$ заменен $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы в формуле I, II или любой из формул, представленных в настоящем изобретении, могут быть пердейтерированными.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение

включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут быть использованы в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., например, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или большем количестве участках метаболизма может обеспечить одно или большее количество терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению можно использовать в скрининговом исследовании для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т. е., тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать KRAS, отслеживая изменение его концентрации при контакте с KRAS путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть

оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком KRAS (*т. е.*, стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком KRAS напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях меченым является стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуритрование между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, *например*, при лечении или предотвращении заболеваний или расстройств, связанных с активностью KRAS, таких как рак или инфекции, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I, II, или любой из его вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или несколько различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. п.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов.

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность KRAS согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений по настоящему изобретению. Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные

соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты:

Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, Колонка: Waters SunfireTM C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

pH=2 очистки: Waters SunfireTM C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

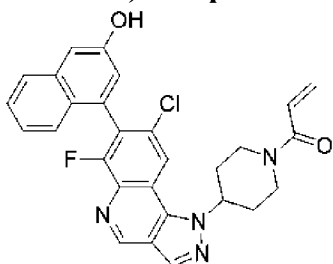
pH=10 очистки: Waters Xbridge C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

В данном документе могут использоваться следующие сокращения: AcOH (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосфера(ы)); Boc (*tert*-бутоксикарбонил); шир. (широкий); Cbz (карбоксибензил); рассчит. (рассчитано); д (дублет); дд (дублет дублетов); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); DCM (дихлорметан); DIAD (N, N'-диизопропилазидодикарбоксилат); DIEA (N, N'-диизопропилэтиламин); DIBAL-H (диизобутилалюминия гидрид); DMF (N, N'-диметилформамид); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); КФХ (колоночная флэш-хроматография); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат); HCl (хлористоводородная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкофазная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); LDA (лития диизопропиламид); м (мультиплет); М (молярный); mCPBA (3-хлорпероксибензойная

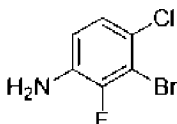
кислота); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); н (нормальность); NCS (N-хлорсукцинимид); NEt₃ (триэтиламин); нМ (наномолярный); NMP (N-метилпирролидинон); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); PPT (осадок); ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); к. т. (комнатная температура), с (синглет); и (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); TFA (трифторуксусная кислота); THF (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромолярный); вес.% (весовой процент). Солевой раствор представляет собой насыщенный водный хлорид натрия. *В вакууме* представляет собой под вакуумом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в форме свободного основания или фармацевтической соли. В примерах, приведенных в данном документе, соединения выделяют в виде соответствующей соли TFA.

Пример 1. 1-(4-(8-хлор-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

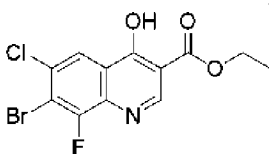


Стадия 1: 3-бром-4-хлор-2-фторанилин



К раствору 3-бром-2-фторанилина (46,8 г, 246 ммоль) в DMF (246 мл) порционно добавляли NCS (34,5 г, 259 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь выливали в ледяную воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (2х), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии (38 г, 69%). ЖХ-МС рассчитанный для C₆H₅BrClFN (M+H)⁺: m/z=223,9, 225,9; получено 223,9, 225,9.

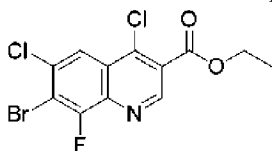
Стадия 2: этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилат



Смесь 3-бром-4-хлор-2-фторанилина (6,03 г, 26,9 ммоль), диэтил-2-

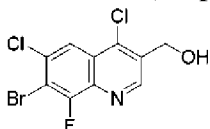
(этоксиметилен)малоната (6,39 г, 29,6 ммоль) и EtOH (54 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавляли гептаном и перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, к этому времени из раствора выпадало твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали гептаном и сушили в вакууме с получением твердого вещества. В круглодонную колбу, заполненную диэтил-2-(((3-бром-4-хлор-2-фторфенил)амино)метилен)малонатом (9,8 г, 24,83 ммоль), добавляли фениловый эфир (43 мл). Полученный раствор перемешивали при 230°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C с перемешиванием. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром (3×50 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидроксихиолин-3-карбоксилата (6,46 г, 69%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_9BrClFNO_3$ (M+H)⁺: m/z=347,9, 349,9; получено 347,9, 349,9.

Стадия 3: этил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхиолин-3-карбоксилат



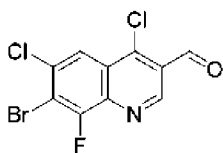
В круглодонную колбу, заполненную этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидроксихиолин-3-карбоксилатом (6,46 г, 18,53 ммоль), добавляли POCl₃ (34,5 мл, 371 ммоль). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли толуолом и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в DCM, выливали в ледяную воду и нейтрализовали нас. NaHCO₃. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (5,8 г, 85%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_8BrCl_2FNO_2$ (M+H)⁺: m/z=365,9, 367,9; получено 365,9, 367,9.

Стадия 4. (7-бром-4,6-дихлор-8-фторхиолин-3-ил)метанол



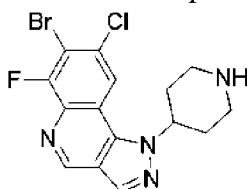
1,0 M DIBAL-H в DCM (7,77 мл, 7,77 ммоль) добавляли к этил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхиолин-3-карбоксилату (0,95 г, 2,59 ммоль) в CH₂Cl₂ (14,88 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1,0 M раствор NaOH, полученный осадок фильтровали. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и выпаривали. Осадок очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта (0,60 г, 71%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{10}H_6BrCl_2FNO$ (M+H)⁺: m/z=323,9, 325,9; получено 323,9, 325,9.

Стадия 5: 7-бром-4,6-дихлор-8-фторхиолин-3-карбальдегид



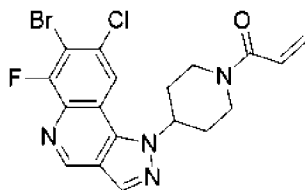
К раствору (7-бром-4,6-дихлор-8-фторхинолин-3-ил)метанола (340 мг, 1,046 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (533 мг, 1,256 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, насыщенным раствором NaHCO_3 и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта (0,20 г, 59,2%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrCl}_2\text{FNO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=321,9$, 323,9; получено 321,7, 323,7.

Стадия 6. 7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин



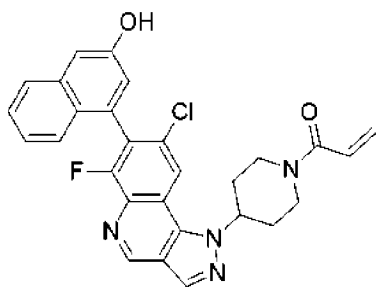
В сосуд для микроволновой обработки добавляли 7-бром-4,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбальдегид (51 мг, 0,158 ммоль), трет-бутил-4-гидразинилпиперидин-1-карбоксилат (40,8 мг, 0,190 ммоль) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (1,0 мл). Сосуд нагревали при 90°C в течение 20 мин и при 150°C 40 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали преп.-ЖХМС (pH 2) с получением необходимого продукта (36 мг, 59%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrClF}_6\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=383,0$, 385,0; получено 383,0, 385,0.

Стадия 7. 1-(4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



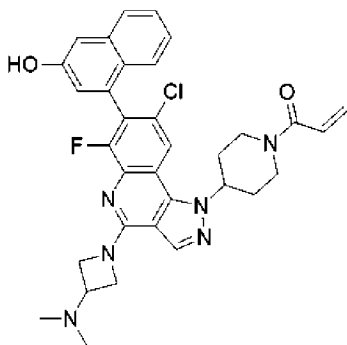
К раствору 7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (36 мг, 0,094 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли DIEA (32,8 мкл, 0,188 ммоль), а затем 1,0 М акрилоилхлорид (113 мкл, 0,113 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч растворитель удаляли и остаток разбавляли метанолом и очищали преп.-ЖХМС (pH 2 ацетонитрил/вода +TFA) с получением необходимого продукта (25 мг, 61%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrClF}_6\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=437,0$, 439,0; получено 437,1, 439,1.

Стадия 8. 1-(4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-гидросинафталин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

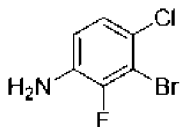


Смесь 1-(4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (10 мг, 0,023 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (12,34 мг, 0,046 ммоль), тетракис (2,64 мг, 2,285 мкмоль) и карбоната натрия (6,05 мг, 0,057 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Остаток растворяли в метаноле и 1 н HCl и очищали преп.-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (3,2 мг, 30%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{23}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=501,1; получено 501,1.

Пример 2. 1-(4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

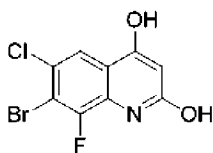


Стадия 1: 3-бром-4-хлор-2-фторанилин



К раствору 3-бром-2-фторанилина (46,8 г, 246 ммоль) в DMF (246 мл) порционно добавляли NCS (34,5 г, 259 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь выливали в ледяную воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (2х), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии (38 г, 69%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_6H_5BrClFN$ (M+H)⁺: m/z=223,9, 225,9; получено 223,9, 225,9.

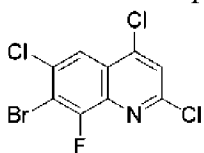
Стадия 2: 7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-2,4-диол



Смесь, содержащую 3-бром-4-хлор-2-фторанилин (1,25 г, 5,57 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (0,803 г, 5,57 ммоль), перемешивали при 80°C в течение 2 ч, 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (0,803 г, 5,57 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл) добавляли. После перемешивания при 80°C еще 2 часа смесь охлаждали до 23°C, а затем добавляли этилацетат (100 мл). Смесь экстрагировали 1,0 М водным раствором гидроксида натрия (100 мл). Основной водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Промытый слой доводили до pH 2 при помощи 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Кислый водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органические слои объединяли и объединенный раствор сушили с сульфатом магния. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

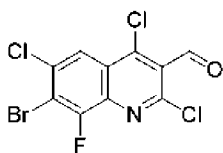
Смесь, содержащую 3-((3-бром-4-хлор-2-фторфенил)амино)-3-оксопропановую кислоту (1,61 г, 5,19 ммоль) и полифосфорную кислоту (30 г), нагревали до 100°C. Через 2 часа смесь охлаждали до 23°C, а затем выливали в ледяную воду (200 мл), что приводило к образованию твердого вещества. Смесь перемешивали в течение ночи, а затем фильтровали. Фильтрационный остаток собирали с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 71%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_9H_5BrClFNO_2$ (M+H)⁺: m/z=291,9, 293,9; получено 291,8, 293,8.

Стадия 3: 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин



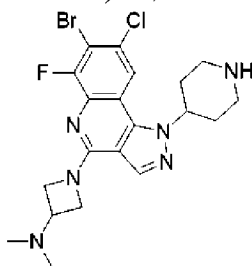
$POCl_3$ (9,94 мл, 107 ммоль) добавляли к 7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-2,4-диолу (5,2 г, 17,78 ммоль) в толуоле (60 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 110°C с перемешиванием в течение 2,5 ч. Растворители удаляли выпариванием. Добавляли толуол (15 мл) и растворители выпаривали. Остаток переносили в DCM (100 мл) и выливали в ледяной нас. $NaHCO_3$ (150 мл). Смесь экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и выпаривали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-35% DCM в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,4 г, 41,0%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_9H_3BrCl_3FN$ (M+H)⁺: m/z=327,8, 329,8, 331,8; получено 327,8, 329,7, 331,8.

Стадия 4. 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбальдегид



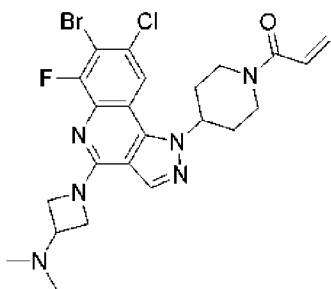
Перемешанный раствор 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолина (1,45 г, 4,40 ммоль) в THF (44 мл) охлаждали до -78°C , к нему по каплям добавляли 2,00 М LDA (2,42 мл, 4,84 ммоль) в атмосфере азота, перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли DMF (1,704 мл, 22,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический экстракт промывали водой, соевым раствором и сушили (Na_2SO_4), а растворитель выпаривали с получением остатка, который хроматографировали (10% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,7 г, 45%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrCl}_3\text{FNO}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=355,8$, $357,8$, $359,8$; получено $355,9$, $357,9$, $359,9$.

Стадия 5: 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амин



В сосуд для микроволновой обработки добавляли 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбальдегид (81 мг, 0,227 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидразинилпиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид (57,1 мг, 0,227 ммоль), 2-пропанол (1 мл). Сосуд нагревали при 90°C в течение 20 мин и при 140°C 40 мин. В реакционный сосуд добавляли N, N-диметилазетидин-3-амин дигидрохлорид (58,8 мг, 0,340 ммоль) и DIEA (39,6 мкл, 0,227 ммоль). Сосуд нагревали при 150°C в течение 1 ч в установке для микроволновой обработки. После охлаждения до комнатной температуры добавляли TFA (0,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показывала полное превращение ИМ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали преп.-ЖХМС (pH 2 ацетонитрил/вода +TFA) с получением соединения С (36 мг, 38,0%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrClFN}_6$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=481,1$, $483,1$; получено $481,1$, $483,1$.

Стадия 6. 1-(4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

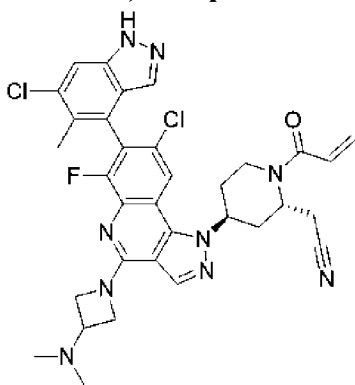


К раствору 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амин (46 мг, 0,095 ммоль) в DCM (1,0 мл). В реакционный сосуд добавляли DIEA (33,4 мкл, 0,191 ммоль), а затем 1,0 М акрилоилхлорид (115 мкл, 0,115 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч растворитель удаляли, а остаток разбавляли метанолом и очищали преп.-ЖХМС с получением необходимого продукта (15 мг, 29%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{26}BrClFN_6O$ (M+H)⁺: m/z=535,1, 537,1; получено 535,1, 537,1.

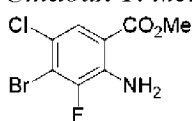
Стадия 7. 1-(4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Смесь 1-(4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (15 мг, 0,028 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (15,12 мг, 0,056 ммоль), тетракис (3,23 мг, 2,80 мкмоль) и карбоната натрия (7,42 мг, 0,070 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Остаток растворяли в метаноле и 1 н HCl и очищали преп.-ЖХМС (pH 2 ацетонитрил/вода +TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,0 мг, 30%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{33}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=599,1; получено 599,3.

Пример 3а и пример 3б. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



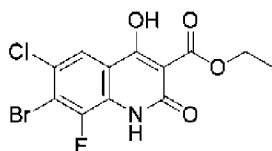
Стадия 1: метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоат



Серную кислоту (7,76 мл, 146 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-амино-4-

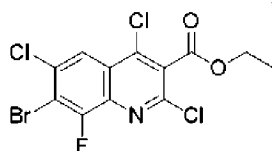
бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (19,5 г, 72,8 ммоль) в MeOH (146 мл) при к. т. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали до к. т. и медленно выливали в нас. NaHCO₃. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₈H₇BrClFNO₂ (M+H)⁺: m/z=281,9, 283,9; получено 281,9, 283,9.

Стадия 2: этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилат



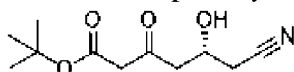
Этил-3-хлор-3-оксопропаноат (9,60 мл, 75,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоата (19,25 г, 68,1 ммоль) и TEA (14,25 мл, 102 ммоль) в DCM (150 мл) при к. т. После перемешивания в течение 1 ч добавляли дополнительное количество этил-3-хлор-3-оксопропаноата (1,745 мл, 13,63 ммоль). После перемешивания еще 1 ч реакцию гасили водой, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили, фильтровали, затем концентрировали. Концентрированный остаток повторно растворяли в EtOH (150 мл) и добавляли этоксид натрия в этаноле (53,4 мл, 143 ммоль). Перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1 л) и подкисляли до pH ~3. Полученный осадок собирали фильтрацией с получением необходимого продукта (18,39 г, 74,0%). ЖХ-МС рассчитанный для C₁₂H₉BrClFNO₄ (M+H)⁺: m/z=363,9, 365,9; получено 363,9, 365,9.

Стадия 3: этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиолин-3-карбоксилат



Этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-2,4-дигидроксихиолин-3-карбоксилат (2,0 г, 5,49 ммоль) растворяли в POCl₃ (10,2 мл, 110 ммоль) и добавляли DIEA (1,92 мл, 10,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили медленным выливанием в быстро перемешиваемую ледяную воду (~ 250 мл), перемешивали в течение 30 мин, затем собирали твердые вещества фильтрацией с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (1,66 г, 75%). ЖХ-МС рассчитанный для C₁₂H₇BrCl₃FNO₂ (M+H)⁺: m/z=399,9, 401,9, 403,9; получено 399,9, 401,9, 403,9.

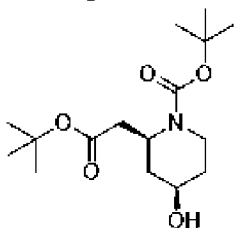
Стадия 4. трет-бутил(R)-6-циано-5-гидрокси-3-оксогексаноат



Раствор 2,0 M LDA (100 мл, 200 ммоль) в безводном THF (223 мл) охлаждали до -78°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли трет-бутилацетат (26,9 мл, 200 ммоль) с

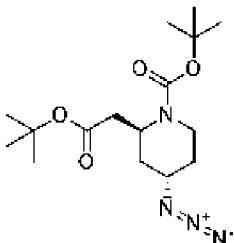
перемешиванием в течение 20 мин. После дополнительного выдерживания 40 минут при -78°C по каплям добавляли раствор этил-(R)-4-циано-3-гидроксипропаноата (10,5 г, 66,8 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при -40°C в течение 4 ч, а затем к смеси соответствующее количество HCl (2 М) с поддержанием pH ~ 6 . В течение такого гашения температуру смеси поддерживали при -10°C . После завершения температуру смеси охлаждали до 0°C . Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением материала в виде желтого масла (15,0 г, 99%).

Стадия 5. *трет-бутил(2S,4R)-2-(2-(трет-бутоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат*



Раствор трет-бутил(R)-6-циано-5-гидроксипропан-3-оксогексаноата (15,0 г, 66,0 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) обрабатывали гидратом оксида платины (IV) (0,868 г, 3,30 ммоль). Сосуд Парра вакуумировали, повторно заполняли H_2 трижды и перемешивали в атмосфере H_2 (45 фунт/кв. дюйм, повторно загружали 4 раза) при 22°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрационный остаток промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением продукта с диастереомерным соотношением $\sim 9:1$ цис:транс. Остаток растворяли в метаноле (100 мл), затем добавляли Вос-ангидрид (15,3 мл, 66,0 ммоль), карбонат натрия (13,99 г, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (11,7 г, 56%). ЖХМС (продукт $+\text{Na}^+$) рассчитанный для $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: $m/z=338,2$; получено: 338,2.

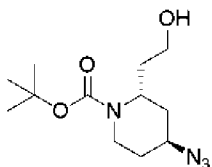
Стадия 6. *трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-(трет-бутоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил(2S,4R)-2-(2-(трет-бутоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,10 г, 6,66 ммоль) в DCM (33 мл) при 0°C добавляли Ms-Cl (0,67 мл, 8,66 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой, а органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

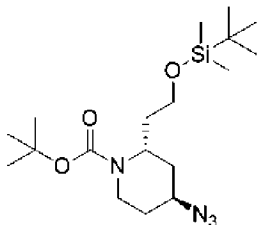
концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF и добавляли азид натрия (1,3 г, 20 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (1,90 г, 84%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) C₁₁H₂₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=241,2; получено: 241,2.

Стадия 7. *трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (21,4 г, 62,9 ммоль) в DCM (400 мл) при -78°C добавляли 1,0 M DIBAL-H в DCM (113 мл, 113 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили метанолом (38,1 мл, 943 ммоль) при -78°C. Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 126 г (6 вес.) сегнетовой соли и 300 мл воды) добавляли к раствору при ≤10°C. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥1 ч при 15–25°C и разделяли с получением органического слоя. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали водным NaCl (×2) при 15–25°C, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и использовали как есть. Остаток растворяли в метаноле (300 мл) и добавляли борогидрид натрия (1,43 г, 37,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, метанол выпаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2х), органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-50% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (14,8 г, 87%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) C₇H₁₅N₄O (M+H)⁺: m/z=171,1; получено: 171,1.

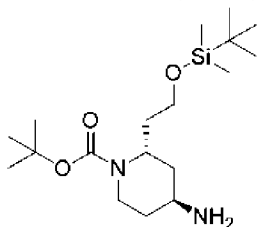
Стадия 8. *трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 14,80 ммоль) в DMF (74,0 мл) добавляли имидазол (1,51 г, 22,2 ммоль) и TBS-Cl (2,90 г, 19,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой

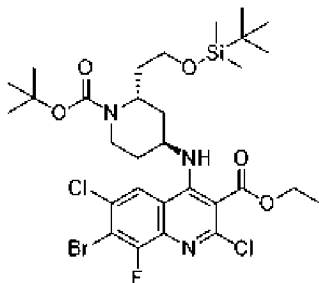
промывали водой (2х), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-20% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (5,30 г, 93%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{OSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=285,2$; получено: 285,2.

Стадия 9. *трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-пиперидин-1-карбоксилата (5,30 г, 13,78 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (1,47 г, 1,38 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли H_2 , перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением необходимого продукта (4,5 г, 91%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=259,2$; получено: 259,2.

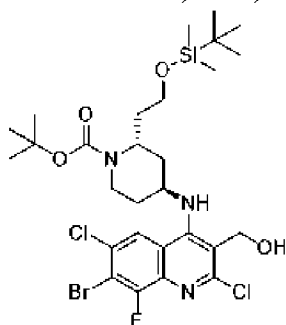
Стадия 10. *этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилат*



К раствору этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (8,7 г, 21,7 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (9,33 г, 26,0 ммоль) и DIEA (7,6 мл, 43,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали водой (2х) и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (с элюированием 0%-25% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде пены (14,6 г, 93%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=722,2$, 724,2; получено 722,2, 724,2.

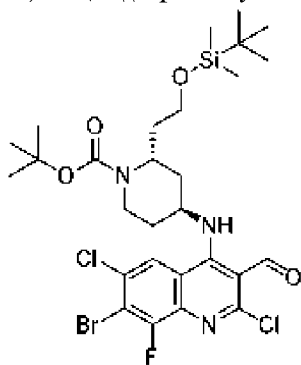
Стадия 11. *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-*

бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (14,6 г, 20,18 ммоль) в толуоле (200 мл) при -78°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в DCM (60,5 мл, 60,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин и нагревали до 0°C в течение 1 ч и 20 мин, гасили метанолом (6,8 мл, 167 ммоль). Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 88 г (6 вес.) сегнетовой соли и 200 мл воды) добавляли к раствору при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥ 1 ч при $15\text{--}25^{\circ}\text{C}$ и разделяли с получением органического слоя. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали как есть. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z=680,1$, $682,1$; получено $680,1$, $682,1$.

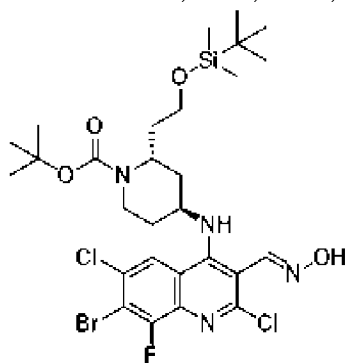
Стадия 12. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (13,0 г, 19,07 ммоль) в DCM (150 мл) и ацетонитриле (50 мл) добавляли IBX (16,02 г, 57,2 ммоль) и уксусную кислоту (3,28 мл, 57,2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растирали с EtOAc, полученный осадок собирали фильтрацией, сушили в вакууме с получением необходимого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (9,4 г, 73% за 2 стадии). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z=678,1$, $680,1$; получено $678,1$, $680,1$.

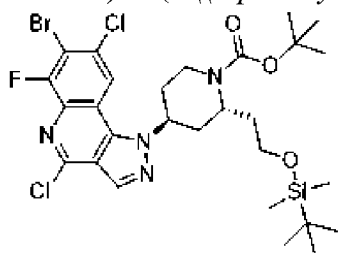
Стадия 13. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-((E)-

(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,67 г, 11,29 ммоль), DCM (56 мл) и EtOH (56 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (2,35 г, 33,9 ммоль) и пиридин (2,8 мл, 34,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Добавляли другую часть пиридина (2,8 мл, 34,4 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (2,35 г, 33,9 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток с DCM и водой. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водным CuSO_4 , соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением необходимого продукта (4,5 г, 57%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{BrCl}_2\text{FN}_4\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=693,1$, 695,1; получено 693,1, 695,1.

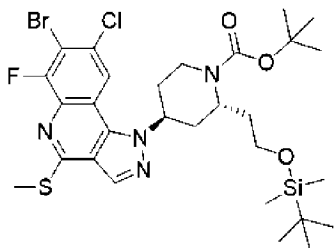
Стадия 14. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4,8-дихлор-6-фтор-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4,53 г, 6,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл) добавляли 2-аминопиридин (0,798 г, 8,48 ммоль) и Ms-Cl (0,610 мл, 7,83 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с элюированием градиентом 0-40% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта (1,80 г, 41%). ЖХ-МС рассчитанный для

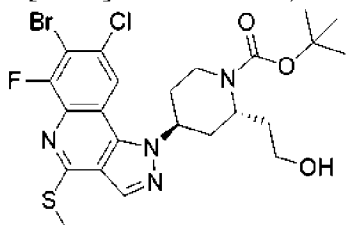
$C_{28}H_{39}BrCl_2FN_4O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=675,1, 677,1$; получено 675,1, 677,1.

Стадия 15. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



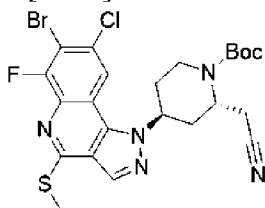
Тиометоксид натрия (0,56 г, 8,00 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4,8-дихлор-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 2,67 ммоль) в MeOH (26 мл)/DCM (26 мл), а затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли нас. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением необходимого продукта (1,75 г, 95%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{42}BrClFN_4O_3SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=687,2, 689,2$; получено 687,2, 689,2.

Стадия 16. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



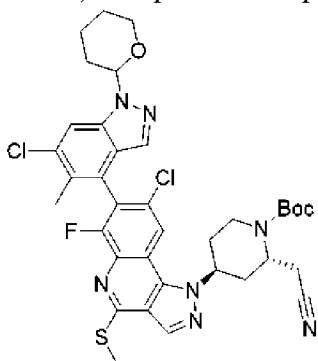
К раствору трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,96 г, 2,84 ммоль) в THF (28 мл) добавляли 1,0 М TBAF в THF (4,27 мл, 4,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали как есть. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{28}BrClFN_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=573,1, 575,1$; получено 573,1, 575,1.

Стадия 17. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



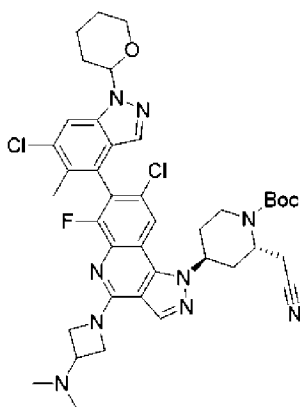
К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,871 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (0,406 г, 0,958 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, в реакционный сосуд добавляли насыщенный NaHCO_3 и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в THF (10 мл), гидроксид аммония (1,96 мл, 14,11 ммоль) добавляли в реакционную колбу, а затем йод (0,243 г, 0,958 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и нас. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (0,40 г, 80%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClFN}_5\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=568,1, 570,1$; получено 568,1, 570,1.

Стадия 18. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



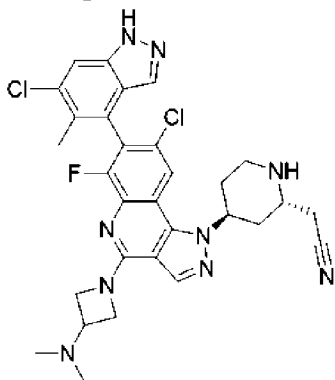
Сосуд, заполненный трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (401 мг, 0,705 ммоль), 6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом (319 мг, 0,846 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (122 мг, 0,106 ммоль), карбонатом натрия (299 мг, 2,82 ммоль) и 5 : 1 диоксаном/водой (6 мл), нагревали при 105°C в течение ночи. Смесь разбавляли солевым раствором и EtOAc, органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением необходимого продукта (0,39 г, 75%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=738,2$; получено 738,2.

Стадия 19. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 0,988 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли *m*-CPBA (0,196 г, 1,136 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением нас. Na₂S₂O₃, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO₃, соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ацетонитриле (8 мл) и в реакционный сосуд добавляли триэтиламин (0,561 мл, 4,03 ммоль) и N, N-диметилазетидин-3-амин дигидрохлорид (0,261 г, 1,511 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Неочищенное вещество концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-20% DCM в MeOH) с получением необходимого продукта (0,61 г, 77%). ЖХ-МС рассчитанный для C₄₀H₄₇Cl₂FN₉O₃ (M+H)⁺: m/z=790,3; получено 790,3.

Стадия 20. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,61 г, 0,771 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (4,8 мл, 61,7 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч растворитель удаляли *в вакууме*, остаток очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде двух пиков

(0,40 г, 85%).

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{31}Cl_2FN_9$ $(M+H)^+$: $m/z=606,2$; получено 606,2

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{31}Cl_2FN_9$ $(M+H)^+$: $m/z=606,2$; получено 606,2

Стадия 21. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

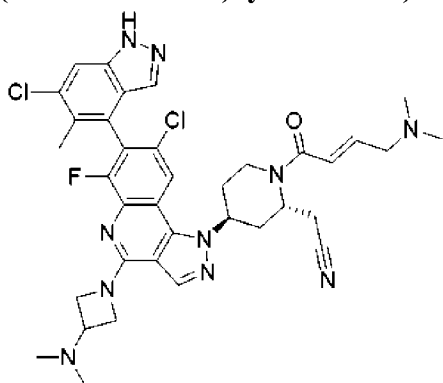
К раствору 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (131 мг, 0,157 ммоль) в DCM (1,570 мл) добавляли 1,0 М акрилоилхлорид в DCM (165 мкл, 0,165 ммоль) и DIEA (110 мкл, 0,628 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 1 из последней стадии).

Пример 3а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{33}H_{33}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=660,2$; получено 660,2. 1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,30 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,37 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 5,79 (м, 1H), 5,67 (м, 1H), 5,27 (м, 0,5H), 4,93 (с, 0,5 H), 4,68 (м, 5H), 4,32 (м, 1H), 4,26-3,70 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,88 (с, 6H), 2,29 (с, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).

Пример 3б. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{33}H_{33}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=660,2$; получено 660,2.

Пример 4а и пример 4б. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-

(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

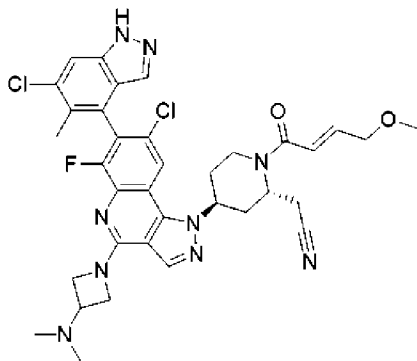
К раствору (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (2,084 мг, 0,013 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 2 из последней стадии) (7 мг, 8,39 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли НАТУ (5,10 мг, 0,013 ммоль) и DIEA (5,86 мкл, 0,034 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 1 из последней стадии).

Пример 4а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{40}Cl_2FN_{10}O$ $(M+H)^+$ $m/z=717,3$; получено 717,3.

Пример 4б. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{40}Cl_2FN_{10}O$ $(M+H)^+$ $m/z=717,3$; получено 717,3.

Пример 5а и пример 5б. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((Е)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



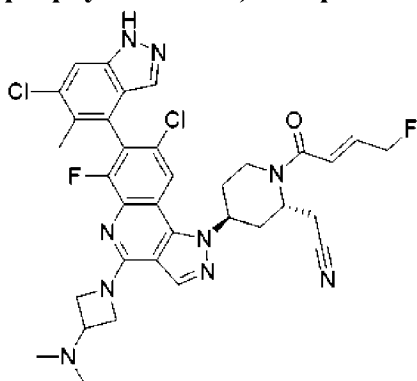
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а и примере 4б, стадия 1**, с заменой (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 5а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}Cl_2FN_9O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=704,2$; получено 704,2. 1H -ЯМР (500МГц в ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 5,68 (с, 0,5H), 5,27 (с, 0,5H), 4,68-4,52 (м, 4H), 4,33 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,76-3,56 (м, 3H), 3,50-3,37 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,88 (с, 6H), 2,27-2,10 (м, 4H), 2,19 (с, 3H).

Пример 5б. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}Cl_2FN_9O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=704,2$; получено 704,2.

Пример 6а и пример 6б. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-

ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

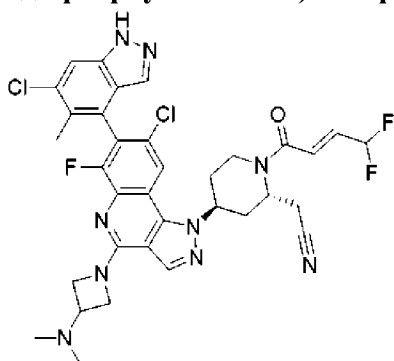


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4b**, **стадия 1**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4-фторбут-2-еновой кислотой.

Пример 6а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=692,2$; получено 692,2.

Пример 6b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=692,2$; получено 692,2.

Пример 7а и пример 7b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4,4-дифторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

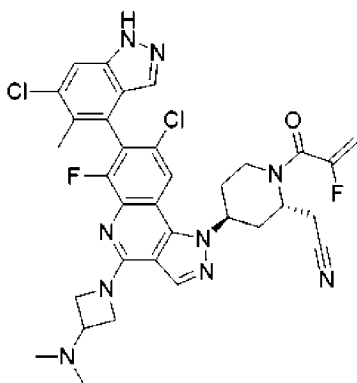


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4b**, **стадия 1**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4,4-дифторбут-2-еновой кислотой.

Пример 7а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{33}Cl_2F_3N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=710,2$; получено 710,2.

Пример 7b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{33}Cl_2F_3N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=710,2$; получено 710,2.

Пример 8а и пример 8b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

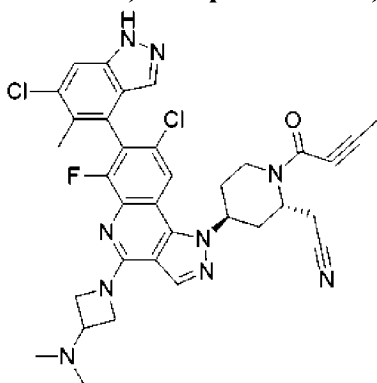


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4b**, **стадия 1**, с заменой (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида 2-фторакриловой кислотой.

Пример 8а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{33}H_{32}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=678,2$; получено 678,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 5,71 (м, 1H), 5,35 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 4,68 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,59 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,20-3,54 (м, 3H), 3,27 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,37-2,30 (м, 4H), 2,21 (с, 3H).

Пример 8b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{33}H_{32}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=678,2$; получено 678,2.

Пример 9а и пример 9b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



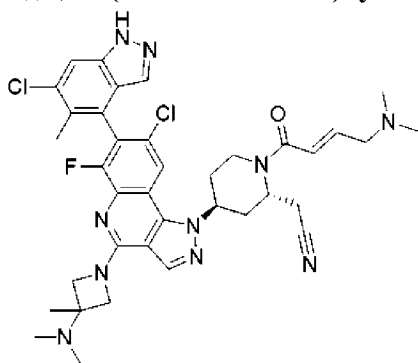
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4b**, **стадия 1**, с заменой (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида бут-2-иновой кислотой.

Пример 9а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{33}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=672,2$; получено 672,2. 1H -ЯМР (500МГц в ДМСО- d_6) δ 10,47 (с, 1H), 8,38, (с, 1H), 8,36 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,53 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,68 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 4,67 -4,33 (м, 6H), 3,74-3,22 (м, 4H), 2,88 (с, 6H), 2,32-2,06 (м, 10H).

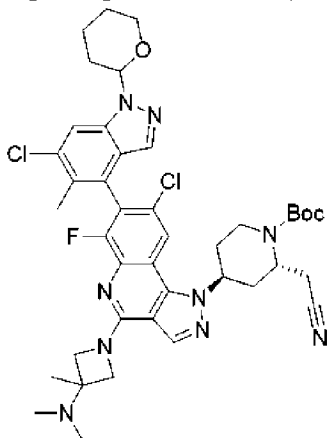
Пример 9b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{33}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=672,2$; получено 672,2.

Пример 10а и пример 10b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-

ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

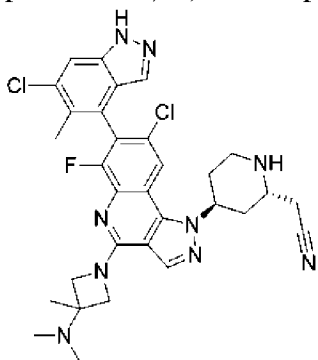


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на стадии **19**, с заменой N, N-диметилазетидин-3-амин дигидрохлорида N, N,3-триметилазетидин-3-амином гидрохлоридом. ЖХМС рассчитанный для $C_{41}H_{49}Cl_2FN_9O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=804,3$; получено 804,3.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на стадии **20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{33}Cl_2FN_9$ (M+H)⁺ m/z=620,2; получено 620,0.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

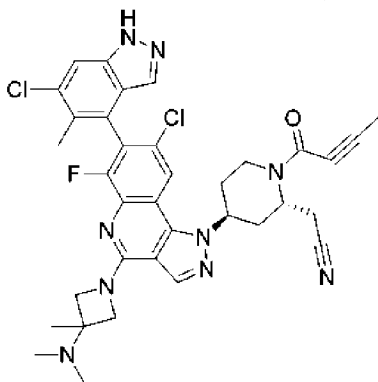
К раствору (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (2,084 мг, 0,013 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (7 мг, 8,25 мкмоль) (пик 2 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (5,1 мг, 0,013 ммоль) и DIEA (5,9 мкл, 0,034 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 1 из последней стадии).

Пример 10а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}Cl_2FN_{10}O$ (M+H)⁺ m/z=731,3; получено 731,3.

Пример 10b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}Cl_2FN_{10}O$ (M+H)⁺ m/z=731,3; получено 731,3.

Пример 11а и пример 11b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



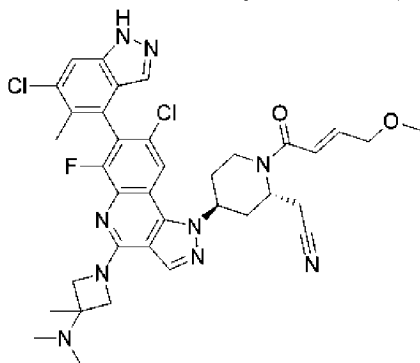
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 10а и примере 10b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида бут-2-иновой кислотой.

Пример 11а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{35}Cl_2FN_9O$

(M+H)⁺ m/z=686,2; получено 686,2.

Пример 11b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₅H₃₅Cl₂FN₉O (M+H)⁺ m/z=686,2; получено 686,2.

Пример 12a и пример 12b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

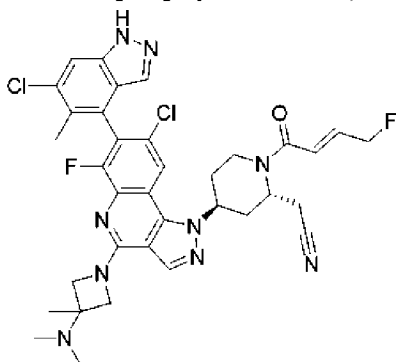


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 10a и примере 10b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 12a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₆H₃₉Cl₂FN₉O₂ (M+H)⁺ m/z=718,2; получено 718,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,81-6,69 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,27 (с, 0,5H), 4,89 (с, 0,5H), 4,68-4,20 (м, 5H), 4,10 (д, J=2,7 Гц, 2H), 3,71- 3,44 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,27 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,18-2,13 (м, 1H), 1,68 (с, 3H).

Пример 12b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₆H₃₉Cl₂FN₉O₂ (M+H)⁺ m/z=718,2; получено 718,2.

Пример 13a и пример 13b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

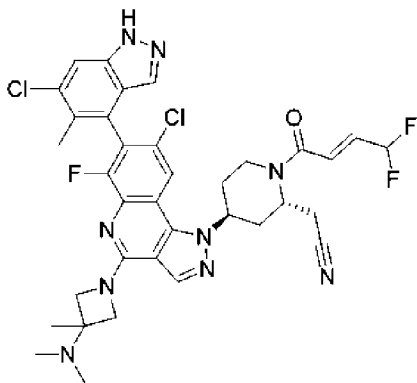


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 10a и примере 10b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4-фторбут-2-еновой кислотой.

Пример 13a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₅H₃₆Cl₂F₂N₉O (M+H)⁺ m/z=706,2; получено 706,2.

Пример 13b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=706,2$; получено 706,2.

Пример 14a и пример 14b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4,4-дифторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

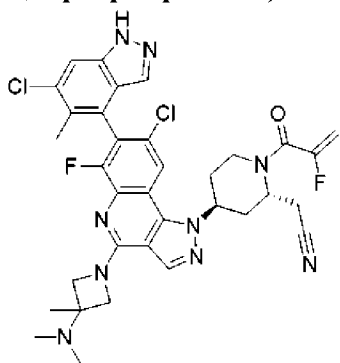


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 10a и примере 10b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4,4-дифторбут-2-еновой кислотой.

Пример 14a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{35}Cl_2F_3N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=724,2$; получено 724,2.

Пример 14b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{35}Cl_2F_3N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=724,2$; получено 724,2.

Пример 15a и пример 15b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



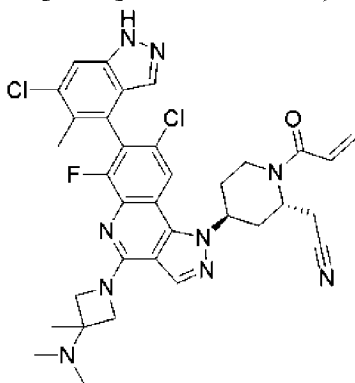
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 10a и примере 10b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида 2-фторакриловой кислотой.

Пример 15a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=692,2$; получено 692,2.

Пример 15b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=692,2$; получено 692,2.

Пример 16a и пример 16b. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

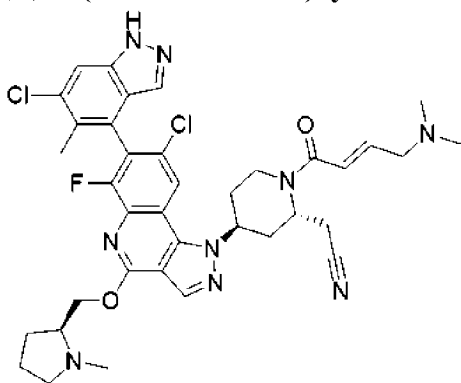


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2, стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амина 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом.

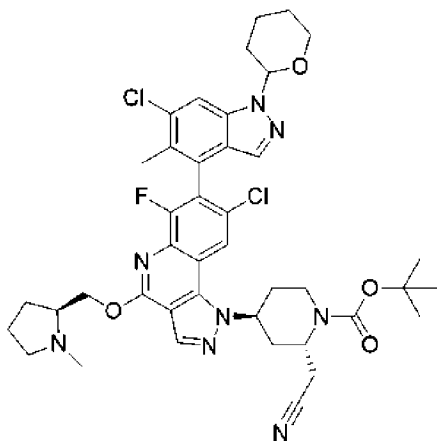
Пример 16a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{35}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=674,2$; получено 674,2.

Пример 16b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{35}Cl_2FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=674,2$; получено 674,2.

Пример 17a и пример 17b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

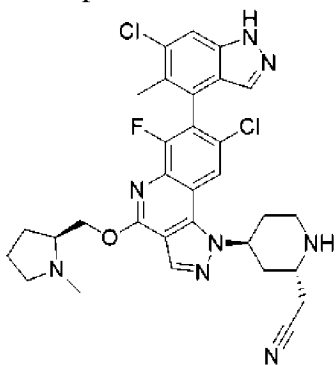


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-тиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (189 мг, 0,256 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли *м*-CPBA (50,8 мг, 0,294 ммоль) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением нас. Na₂S₂O₃, разбавляли этилацетатом и промывали нас. NaHCO₃, соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в THF (2 мл), в реакционный сосуд добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (58,6 мг, 0,509 ммоль), а затем трет-бутоксид натрия (98 мг, 1,018 ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитанный для C₄₁H₄₈Cl₂FN₈O₄ (M+H)⁺ m/z=805,3; получено 805,3.

Стадия 2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом на **стадии 20**. ЖХМС рассчитанный для

$C_{31}H_{32}Cl_2FN_8O$ ($M+H$)⁺ $m/z=621,2$; получено 621,0.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

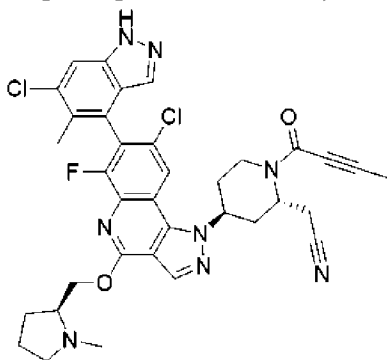
К раствору (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (2,1 мг, 0,013 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (6,5 мг, 7,65 мкмоль) (пик 2 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (5,1 мг, 0,013 ммоль) и DIEA (5,9 мкл, 0,034 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин), затем снова очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,15% NH_4OH , при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 1 из последней стадии).

Пример 17а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}Cl_2FN_9O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=732,3$; получено 732,2.

Пример 17b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}Cl_2FN_9O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=732,3$; получено 732,2.

Пример 18а и пример 18b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

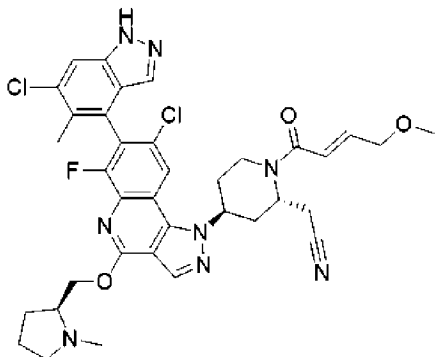


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 17а и примере 17b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида бут-2-иновой кислотой.

Пример 18а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{34}Cl_2FN_8O$ ($M+H$)⁺ $m/z=687,2$; получено 687,2.

Пример 18b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{34}Cl_2FN_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=687,2$; получено 687,2.

Пример 19a и пример 19b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

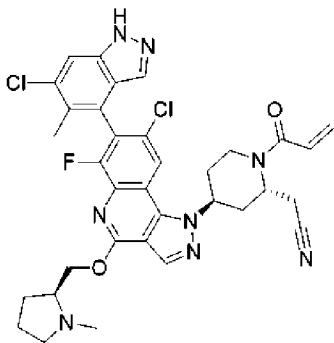


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 17a и примере 17b, стадия 3**, с заменой (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 19a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{38}Cl_2FN_8O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=719,2$; получено 719,2.

Пример 19b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{38}Cl_2FN_8O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=719,2$; получено 719,2.

Пример 20a и пример 20b. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

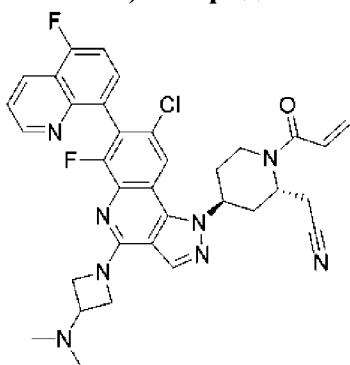


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2, стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амина 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом.

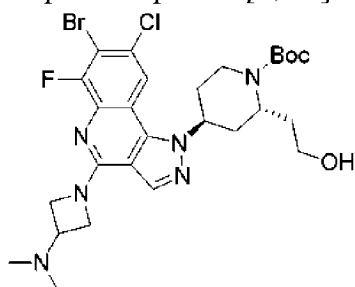
Пример 20a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2FN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=675,2$; получено 675,2.

Пример 20b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2FN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=675,2$; получено 675,2.

Пример 21а и пример 21b. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

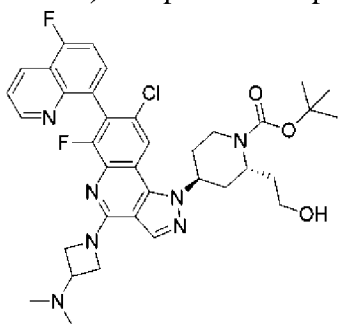


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на **стадии 18**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{27}H_{36}BrClFN_6O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=625,2$, $627,2$; получено $625,2$, $627,2$.

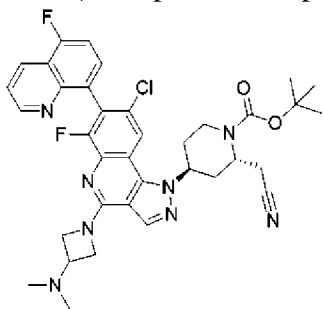
Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (251 мг, 0,401 ммоль), (5-фторхинолин-8-ил)бороновой кислоты (115 мг, 0,601 ммоль),

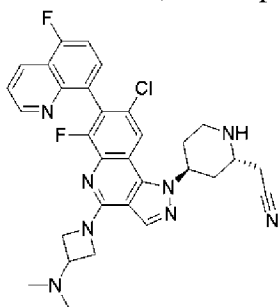
тетракис (46,3 мг, 0,040 ммоль) и карбоната натрия (106 мг, 1,002 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (278 мг, 100%). ЖХМС рассчитанный для C₃₆H₄₁ClF₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z=692,3; получено 692,3.

Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на **стадии 17**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для C₃₆H₃₈ClF₂N₈O₂ (M+H)⁺ m/z=687,3; получено 687,3.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,306 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (706 мкл, 9,17 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитанный для C₃₁H₃₀ClF₂N₈ (M+H)⁺ m/z=587,2; получено 587,2.

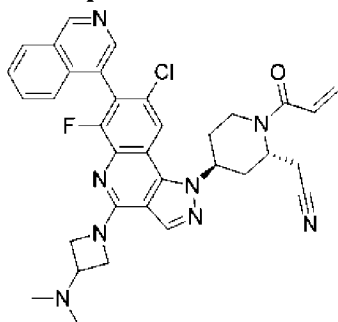
Стадия 5. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (11 мг, 0,013 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли DIEA (9,4 мкл, 0,054 ммоль) в реакционный сосуд, а затем 0,25 М акрилоилхлорид (54,0 мкл, 0,013 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч растворитель удаляли и остаток разбавляли метанолом и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1 и диастереомера 2.

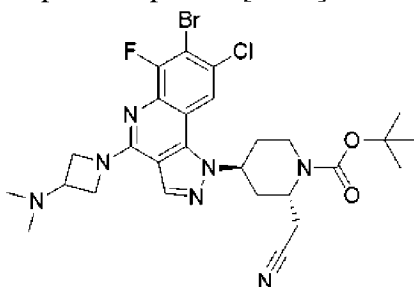
Пример 21а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{32}ClF_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=641,2$; получено 641,2.

Пример 21b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{32}ClF_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=641,2$; получено 641,2.

Пример 22. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(изохинолин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

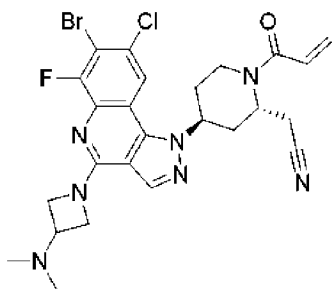


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на **стадии 19**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{27}H_{33}BrClFN_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=620,2$, 622,2; получено 620,2, 622,2.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

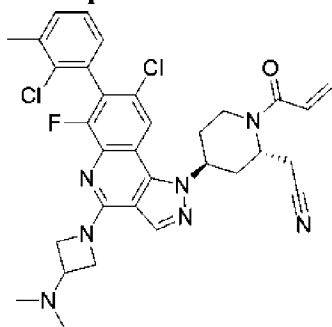


К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (17 мг, 0,027 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3 мл) добавляли TFA (84 мкл, 1,095 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *в вакууме*. Неочищенное вещество растворяли в DCM (1,0 мл). В реакционный сосуд добавляли DIEA (9,4 мкл, 0,054 ммоль), а затем 0,25 М акрилоилхлорид (131 мкл, 0,033 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч растворитель удаляли и остаток разбавляли метанолом и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта (10 мг, 63,5%). ЖХМС рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrClFN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=574,1$; получено 574,1.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(изохинолин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

Смесь 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила (10 мг, 0,017 ммоль), изохинолин-4-илбороновой кислоты (6,0 мг, 0,035 ммоль), тетракис (2,0 мг, 1,739 мкмоль) и карбоната натрия (4,6 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Остаток растворяли в метаноле и 1 н HCl и очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (4 мг, 37%). ЖХМС рассчитанный для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClFN}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=623,2$; получено: 623,2.

Пример 23. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

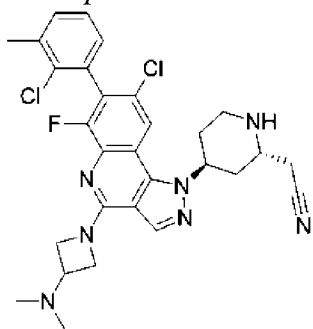


Стадия

1.

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-

(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

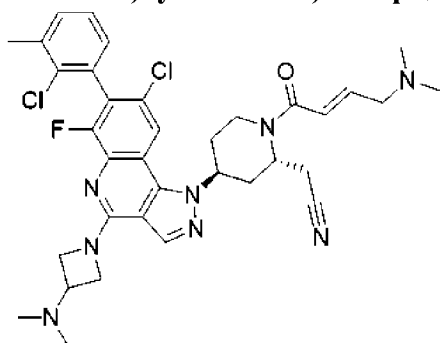


Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,145 ммоль), (2-хлор-3-метилфенил)бороновой кислоты (37,0 мг, 0,217 ммоль), тетракис (16,8 мг, 0,014 ммоль) и карбоната натрия (38,4 мг, 0,362 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, органический слой разделяли и концентрировали. Остаток растворяли в 1:1 DCM/TFA (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта (42 мг, 43,5%). ЖХМС рассчитанный для $C_{29}H_{31}Cl_2FN_7$ (M+H)⁺ m/z=566,2; получено 566,2.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

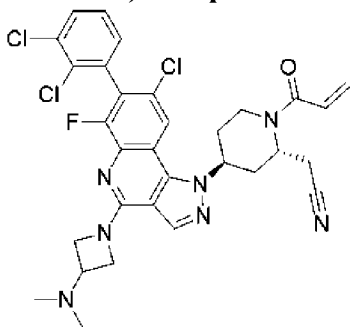
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2, стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амина 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом. ЖХМС рассчитанный для $C_{32}H_{33}Cl_2FN_7O$ (M+H)⁺: m/z=620,2; получено: 620,2.

Пример 24. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

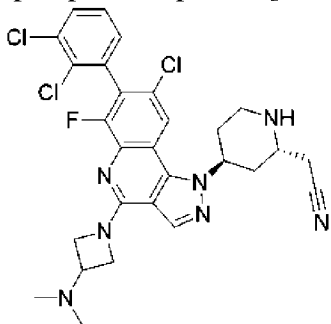


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4б**, **стадия 1**, с заменой 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{40}Cl_2FN_8O$ $(M+H)^+$: $m/z=677,3$; получено: 677,3.

Пример 25а и пример 25б. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23**, **стадия 1**, с заменой (2-хлор-3-метилфенил)бороновой кислоты (2,3-дихлорфенил)бороновой кислотой. ЖХМС рассчитанный для $C_{28}H_{28}Cl_3FN_7$ $(M+H)^+$ $m/z=586,1$, $588,1$; получено $586,1$, $588,1$.

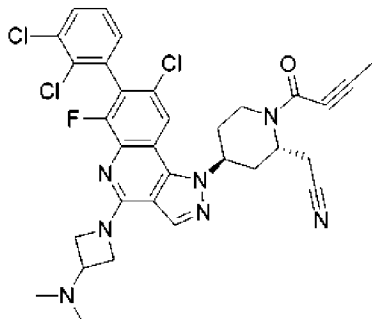
Стадия 2. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2**, **стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом.

Пример 25а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{30}Cl_3FN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z=640,2$, $642,2$; получено: $640,2$, $642,2$.

Пример 25b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{30}Cl_3FN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z=640,2, 642,2$; получено: 640,2, 642,2.

Пример 26а и пример 26b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

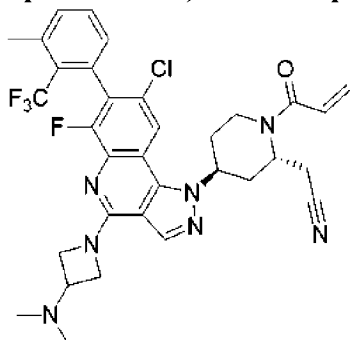


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 9а и примере 9b**, с заменой 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом.

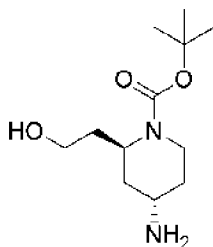
Пример 26а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{32}H_{30}Cl_3FN_7O$ $(M+H)^+$ $m/z=652,2, 654,2$; получено 652,2, 654,2.

Пример 26b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{32}H_{30}Cl_3FN_7O$ $(M+H)^+$ $m/z=652,2, 654,2$; получено 652,2, 654,2.

Пример 27. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



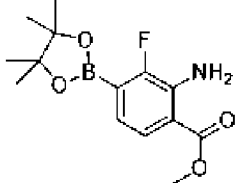
Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-

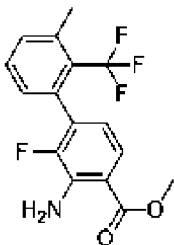
карбоксилата (1,87 г, 6,92 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,736 г, 0,692 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли H_2 , перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением необходимого продукта (1,6 г, 95%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) $C_7H_{17}N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=145,1$; получено: 145,1.

Стадия 2. метил-2-амино-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



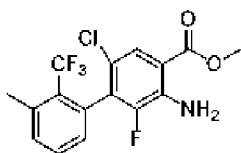
Смесь метил-2-амино-4-бром-3-фторбензоата (349 мг, 1,407 ммоль), бис(пинаколято)диборона (429 мг, 1,688 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (115 мг, 0,141 ммоль) и уксусной кислоты, калиевой соли, безводной (304 мг, 3,10 ммоль) заполняли азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (0,40 г, 96%). ЖХМС рассчитанный для $C_{14}H_{20}BFNO_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=296,1$; получено: 296,1.

Стадия 3. метил-3-амино-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



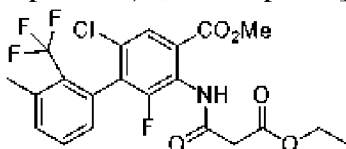
Смесь 1-бром-3-метил-2-(трифторметил)бензола (280 мг, 1,171 ммоль), метил-2-амино-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (380 мг, 1,289 ммоль), тетракис (135 мг, 0,117 ммоль) и бикарбоната натрия (197 мг, 2,343 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл)/воде (1,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитанный для $C_{16}H_{14}F_4NO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=328,1$; получено: 328,1.

Стадия 4. метил-3-амино-6-хлор-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



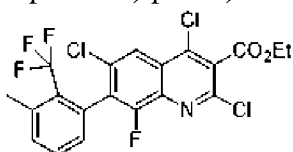
К раствору метил-3-амино-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (380 мг, 1,161 ммоль) в DMF (3,9 мл) добавляли NCS (171 мг, 1,277 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, затем использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитанный для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=362,1$; получено: 362,1.

Стадия 5. метил-6-хлор-3-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



Этил-3-хлор-3-оксопропаноат (0,178 мл, 1,393 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-3-амино-6-хлор-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,420 г, 1,161 ммоль) и TEA (0,194 мл, 1,393 ммоль) в DCM (10 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (0,32 г, 58% за 3 стадии). ЖХМС рассчитанный для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=476,1$; получено: 476,1.

Стадия 6. этил-2,4,6-трихлор-8-фтор-7-(3-метил-2'-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилат

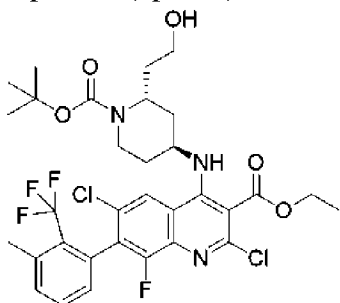


21% этоксид натрия (0,741 мл, 1,986 ммоль) в EtOH по каплям добавляли к раствору метил-6-хлор-3-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,315 г, 0,662 ммоль) в EtOH (4 мл). В процессе добавления образовались осадки. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Неочищенный продукт из последней стадии растворяли в POCl_3 (1,24 мл, 13,3 ммоль) и добавляли DIEA (0,23 мл, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. POCl_3 удаляли азеотропом с PhMe (3 раза) и остаток очищали на колонке с силикагелем (EtOAc в гексанах, градиент 0 ~ 20%) с получением продукта в

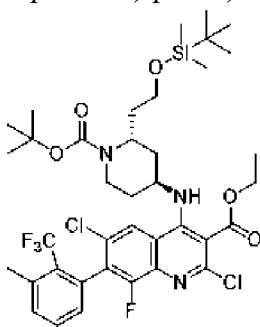
виде белого твердого вещества (184 мг, 58%). ЖХМС рассчитанный для $C_{20}H_{13}Cl_3F_4NO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=480,0$, $482,0$; получено: $480,0$, $482,0$.

Стадия 7. *этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилат*



К раствору *этил-2,4,6-трихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-хинолин-3-карбоксилата* (1,04 г, 2,164 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,634 г, 2,60 ммоль) и DIEA (0,76 мл, 4,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали водой (2х) и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюировали 0%-25% этилацетатом в гексанах) с получением необходимого продукта в виде пены (1,48 г, 99%). ЖХМС рассчитанный для $C_{32}H_{36}Cl_2F_4N_3O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=688,2$; получено: $688,2$.

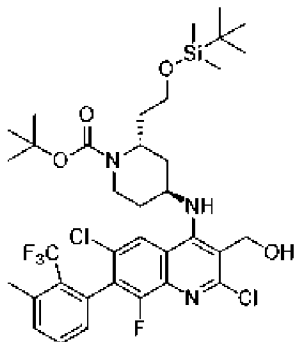
Стадия 8. *этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилат*



К раствору *этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилата* (101 мг, 0,147 ммоль) в DMF (0,73 мл) добавляли имидазол (15 мг, 0,220 ммоль) и TBS-Cl (28,7 мг, 0,191 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюировали 0%-25% этилацетатом в гексанах) с получением необходимого продукта в виде пены (110 мг, 93%). ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{50}Cl_2F_4N_3O_5Si$ $(M+H)^+$: $m/z=802,3$;

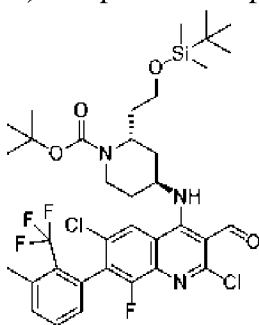
получено: 802,3.

Стадия 9. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилата (0,95 г, 1,183 ммоль) в толуоле (6,0 мл) при -78°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в DCM (4,14 мл, 4,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин и нагревали до 0°C в течение 1 ч и 20 мин, гасили метанолом (0,5 мл). Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 4,8 г сегнетовой соли и 30 мл воды) добавляли к раствору при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥ 1 ч и разделяли с получением органического слоя. Органический слой промывали водным NaCl ($\times 2$). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и использовали как есть. ЖХМС рассчитанный для $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z=760,3$; получено: 760,3.

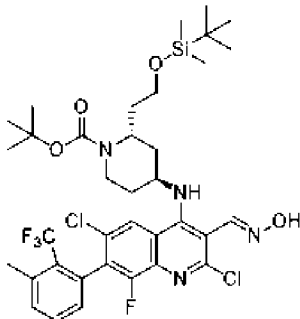
Стадия 10. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-формил-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,90 г, 1,183 ммоль) в DCM (11,8 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,60 г, 1,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, в реакционный сосуд добавляли насыщенный NaHCO_3 и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюировали 0%-25%

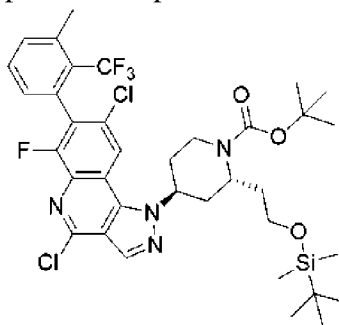
этилацетатом в гексанах) с получением необходимого продукта в виде пены (741 мг, 83%). ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{46}Cl_2F_4N_3O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=758,3$; получено: 758,3.

Стадия 11. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-формил-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (741 мг, 0,977 ммоль) DCM (9,77 мл) и EtOH (9,77 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (231 мг, 3,32 ммоль) и пиридин (276 мкл, 3,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали *в вакууме*. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой, соевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали *в вакууме*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0,46 г, 61%). ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{47}Cl_2F_4N_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=773,3$; получено: 773,3.

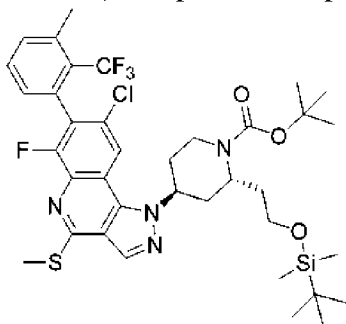
Стадия 12. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси (трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (462 мг, 0,597 ммоль), CH_2Cl_2 (1,5 мл) и 2-аминопиридина (112 мг, 1,194 ммоль)) добавляли $Ms-Cl$ (93 мкл, 1,194 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (157 мг, 35%). ЖХМС рассчитанный для

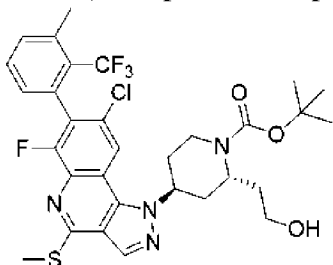
$C_{36}H_{45}Cl_2F_4N_4O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=755,3$; получено: 755,3.

Стадия 13. *трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



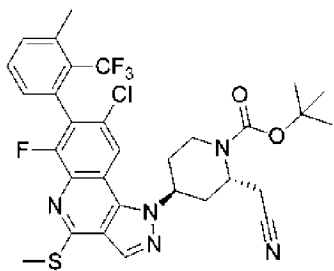
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а и примере 3б, стадия 15**, с заменой *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4,8-дихлор-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата* *трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{48}ClF_4N_4O_3SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=767,3$; получено: 767,4.

Стадия 14. *трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



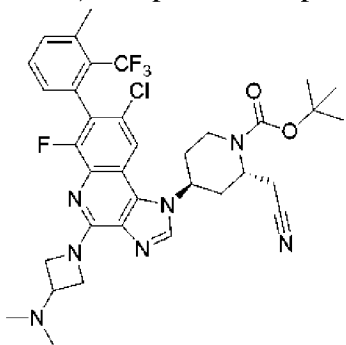
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а и примере 3б, стадия 16**, с заменой *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата* *трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{34}ClF_4N_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=653,2$; получено: 653,2.

Стадия 15. *трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



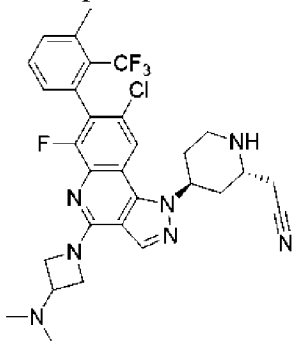
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, **стадия 17**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{31}ClF_4N_5O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=648,2$; получено: 648,2.

Стадия 16. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, **стадия 19**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{39}ClF_4N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=700,3$; получено: 700,3.

Стадия 17. 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

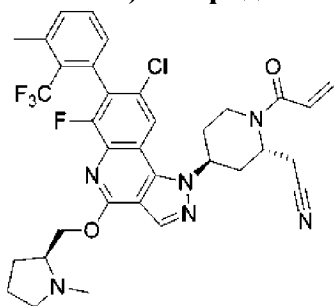


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, **стадия 20**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{30}H_{31}ClF_4N_7$ ($M+H$)⁺: $m/z=600,2$; получено: 600,2.

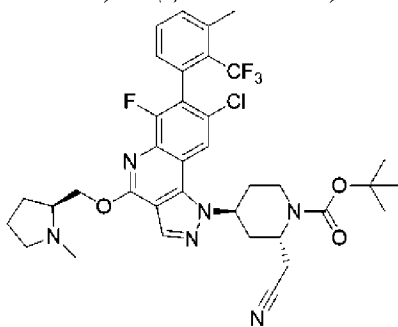
Стадия 18. 2-((2*S*,4*S*)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2**, **стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилазетидин-3-амин 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом с получением продукта в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитанный для $C_{33}H_{33}ClF_4N_7O$ ($M+H$)⁺ $m/z=654,2$; получено 654,2.

Пример 28. 2-((2*S*,4*S*)-1-акрилоил-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



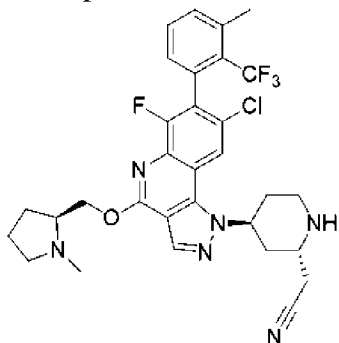
Стадия 1. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 17а** и **примере 17б**, на **стадии 1**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-

с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{40}ClF_4N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=715,3; получено 715,3.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

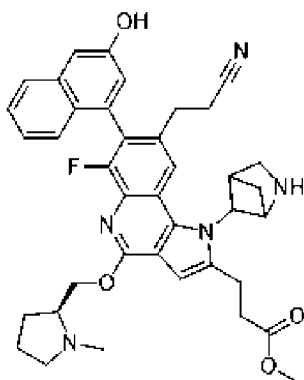


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, **стадия 20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{31}H_{32}ClF_4N_6O$ (M+H)⁺: m/z=615,2; получено : 615,2.

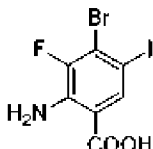
Стадия 3. 2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2**, **стадия 6**, с заменой 1-(7-бром-8-хлор-6-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-6-пиразоло[4,3с]хинолин-4-ил)-N, N-диметилазетидин-3-амин 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом с получением продукта в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{34}ClF_4N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=669,2; получено 669,2.

Пример 29. Метил-3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноат

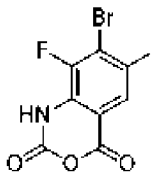


Стадия 1. 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодбензойная кислота



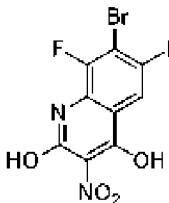
1-Йодпирролидин-2,5-дион (21,15 г, 94 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (20 г, 85 ммоль) в DMF (200 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали ледяной водой, а затем добавляли воду (500 мл), осадок фильтровали и промывали водой, сушили с получением требуемого продукта в виде твердого вещества.

Стадия 2. 7-бром-8-фтор-6-йод-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион



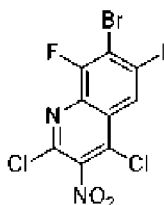
Трифосген (9,07 г, 30,6 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодбензойной кислоты (22 г, 61,1 ммоль) в диоксане (200 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали ледяной водой, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом с получением необходимого продукта в виде твердого вещества.

Стадия 3. 7-бром-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-2,4-диол



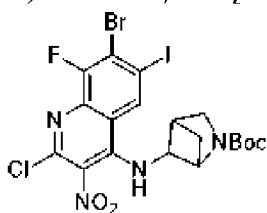
DIPEA (25,5 мл, 146 ммоль) добавляли к раствору этил-2-нитроацетата (16,33 мл, 146 ммоль) и 7-бром-8-фтор-6-метил-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (20 г, 73,0 ммоль) в толуоле (200 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, а затем фильтровали, затем промывали небольшим количеством гексанов с получением требуемого продукта.

Стадия 4. 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин



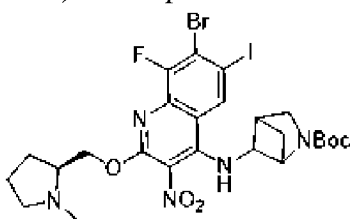
DIPEA (8,14 мл, 46,6 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-2,4-диола (10 г, 23,31 ммоль) в POCl_3 (10,86 мл, 117 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а затем азеотропировали толуолом 3 раза с получением неочищенного материала, который очищали на испарительной колонке.

Стадия 5. трет-бутил-5-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолина (15 г, 32,2 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (6,38 г, 32,2 ммоль) в NMP (100 мл) добавляли DIPEA (8,44 мл, 48,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Добавляли воду (100 мл) и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (19,9 г, 98%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrClFIN}_4\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=626,9$; получено 626,9.

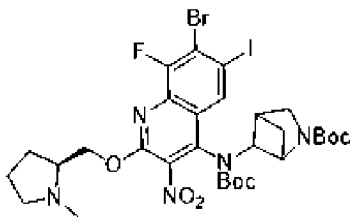
Стадия 6. трет-бутил-5-((7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К суспензии гидроксида натрия (2,54 г, 63,4 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (9,43 мл, 79,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Порционно добавляли *трет*-бутил-5-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (19,9 г, 31,7 ммоль) в виде твердого вещества в течение 15 мин и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между насыщенным NH_4Cl и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для

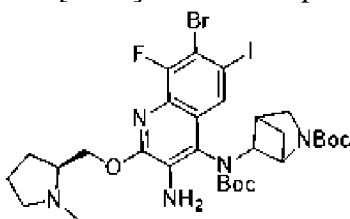
$C_{25}H_{31}BrFIN_5O_5$ ($M+H$) $^{+}=706,1$; получено 706,2.

Стадия 7. трет-бутил-5-((7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-нитрохинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



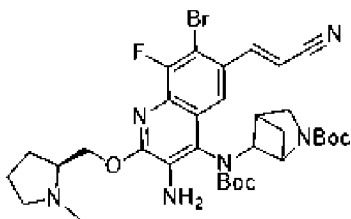
К раствору трет-бутил-5-((7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (22 г, 31,1 ммоль) в THF (200 мл) последовательно добавляли триэтиламин (10,9 мл, 78 ммоль), DMAP (0,38 г, 3,11 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (13,6 г, 62,3 ммоль) при комнатной температуре. Через 3 ч реакцию смесь разбавляли EtOAc, затем промывали насыщенным $NaHCO_3$ и соевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{39}BrFIN_5O_7$ ($M+H$) $^{+}=806,1$; получено 806,2.

Стадия 8. трет-бутил-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



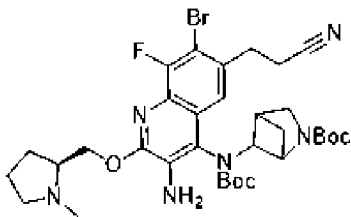
3-горлую колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, заполняли трет-бутил-5-((7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-нитрохинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом (25 г, 31,0 ммоль), а затем MeOH (75 мл), водой (75 мл) и THF (75 мл). Добавляли железо (8,66 г, 155 ммоль) и хлорид аммония (8,29 г, 155 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{41}BrFIN_5O_5$ ($M+H$) $^{+}=776,1$; получено 776,2.

Стадия 9. трет-бутил-5-((3-амино-7-бром-6-((E)-2-циановинил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



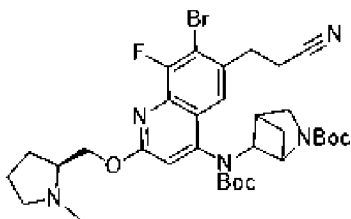
Смесь *трет*-бутил-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (5 г, 6,44 ммоль), PdOAc₂ (0,15 г, 0,64 ммоль) и три-*о*-толилфосфина (0,39 г, 1,29 ммоль) растворяли в DMF (50 мл). К реакционной смеси добавляли одну порцию TEA (1,80 мл, 12,88 ммоль) и ацетонитрила (0,85 мл, 12,9 ммоль). Свободное пространство продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение двух часов. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₃H₄₃BrFN₆O₅ (M+H)⁺=701,2; получено 701,3.

Стадия 10. *трет*-бутил-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



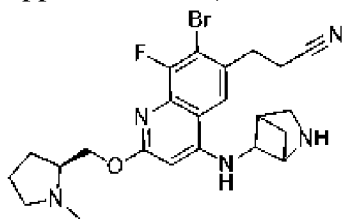
трет-Бутил-5-((3-амино-7-бром-2-циановинил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (4,5 г, 6,4 ммоль) переносили в THF (50 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли триэтилборгидрид лития (1 M/THF, 12,9 мл, 12,9 ммоль) через дополнительную воронку и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. По каплям добавляли MeOH и воду при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₃H₄₅BrFN₆O₅ (M+H)⁺=703,3; получено 703,3.

Стадия 11. *трет*-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



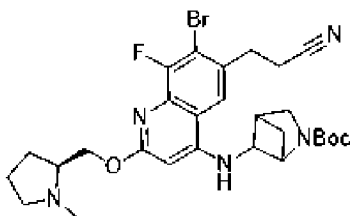
К раствору *трет*-бутил-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (4,8 г, 6,8 ммоль) в AcOH (70 мл) и THF (20 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутилнитрит (4,06 мл, 34,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₃H₄₄BrFN₅O₅ (M+H)⁺=688,2; получено 688,4.

Стадия 12. 3-(4-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-6-ил)пропаннитрил



К смеси *трет*-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (4,7 г, 6,8 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TFA (30 мл, 389 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₂₃H₂₈BrFN₅O (M+H)⁺=488,1; получено 488,1.

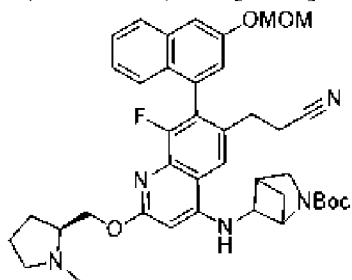
Стадия 13. трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



3-(4-((2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-6-ил)пропаннитрил (3,3 г, 6,8 ммоль) суспендировали в DCM (60 мл) и добавляли триэтиламин (4,8 мл, 34,1 ммоль), что приводило к образованию красного раствора. Добавляли раствор Вос-ангидрида (1,49 г,

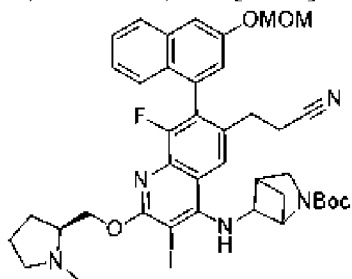
6,83 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали DCM x2. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10-30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 40% за 5 стадий). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=588,2$; получено 588,3.

Стадия 14. *трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



Раствор *трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (523 мг, 0,89 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (335 мг, 1,07 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (51,3 мг, 0,04 ммоль) и карбоната натрия (283 мг, 2,67 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) продували N_2 и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10-30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (253 мг, 41%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{FN}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=696,4$; получено 696,5.

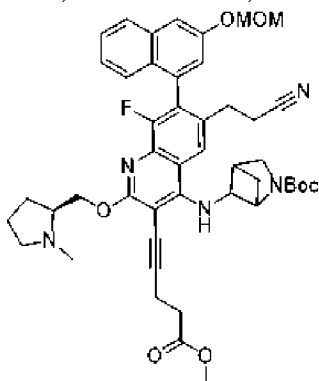
Стадия 15. *трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



К раствору *трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (194 мг, 0,28 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли трифторацетат серебра (92 мг, 0,42 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C .

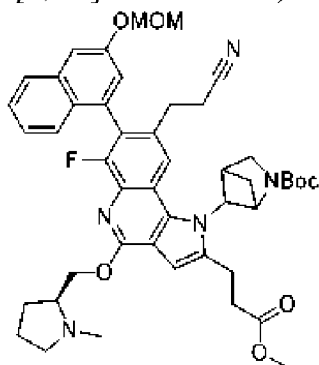
Добавляли монохлорид йода (1 M/THF, 0,28 мл, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при такой температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-10-30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, 77%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{FIN}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=822,2$; получено 822,4.

Стадия 16. трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (33 мг, 0,040 ммоль), метилпент-4-иноата (15 мкл, 0,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,3 мг, 2,0 мкмоль) и йодида меди (I) (3,8 мг, 0,02 ммоль) в THF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, колич.) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{FN}_5\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=806,4$; получено 806,5.

Стадия 17. трет-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



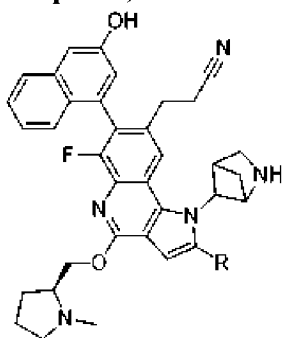
В реакционный сосуд объемом 40 мл, содержащий трет-бутил-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-

ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (32 мг, 0,04 ммоль), добавляли 1,3-бис(2,6-диизопропилфенилимидазол-2-илиден)золота (I) хлорид (4,9 мг, 7,9 мкмоль) и гексафторантимонат серебра (2,7 мг, 7,9 мкмоль). Сосуд вакуумировали, повторно заполняли азотом и добавляли THF (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, затем охлаждали и фильтровали через картридж thiol siliaprep. Раствор концентрировали и продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{46}H_{53}FN_5O_7$ ($M+H$)⁺=806,4; получено 806,5.

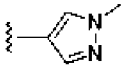
Стадия 18. Метил-3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноат

трет-Бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (32 мг, 0,04 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и обрабатывали TFA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали преп.-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (пик 1: 8 мг, 31%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{41}FN_5O_4$ ($M+H$)⁺=662,3; получено 662,3.

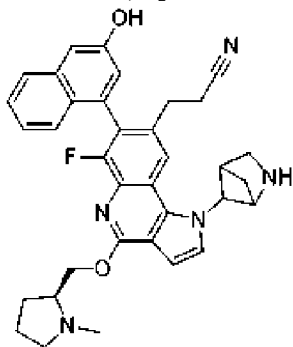
Соединения в следующей таблице синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 29**, с использованием соответствующего алкина на *стадии 16*.



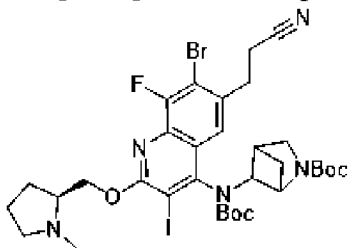
Пример	R	ЖХ-МС
30. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпропанамид		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{44}FN_6O_3$ ($M+H$) ⁺ =675,3; получено 675,5.
31. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{41}FN_5O_2$ ($M+H$) ⁺ =618,3; получено 618,5.

2-пропил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		
32. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{39}FN_7O_2$ $(M+H)^{+}=656,3$; получено 656,4.

Пример 33. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



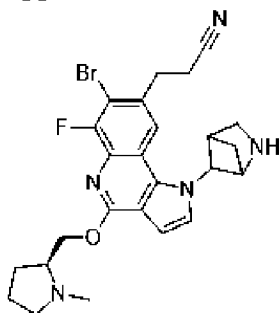
Стадия 1. трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,08 г, 1,54 ммоль) и йодида калия (1,27 г, 7,67 ммоль) в пропионовой кислоте (10 мл) и воде (2,5 мл) при -10°C добавляли трет-бутилнитрит (0,91 мл, 7,67 ммоль), и реакцию перемешивали при -10°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-5-15% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (665 мг, 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{BrFIN}_5\text{O}_5$ $(M+H)^{+}=814,1$;

получено 814,2.

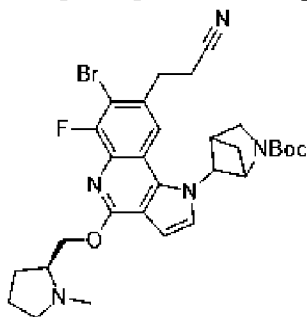
Стадия 2. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-бром-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Смесь *трет*-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (300 мг, 0,37 ммоль), (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (109 мг, 0,55 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (42,6 мг, 0,04 ммоль) и карбоната натрия (117 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) продували N₂ и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток растворяли в DCM (3 мл) и обрабатывали TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₂₅H₂₈BrFN₅O (M+H)⁺=512,1; получено 512,3.

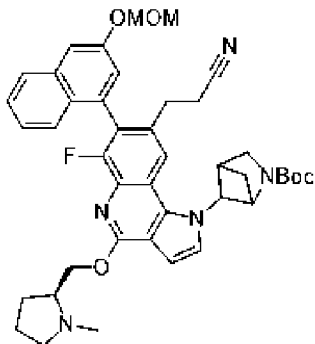
Стадия 3. *трет*-бутил-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору 2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-бром-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила (189 мг, 0,37 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (121 мг, 0,55 ммоль) и бикарбонат натрия (155 мг, 1,844 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и гасили насыщенным NaHCO₃. Продукт экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в

заголовке соединения (207 мг, 92% за 3 стадии). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{36}BrFN_5O_3$ ($M+H$) $^{+}=612,2$; получено 612,3.

Стадия 4. трет-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

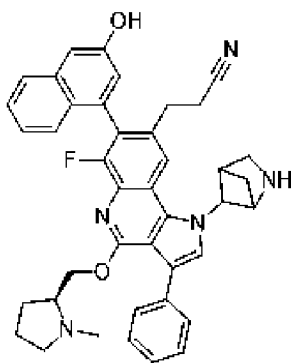


Раствор *трет*-бутил-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (207 мг, 0,34 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (159 мг, 0,51 ммоль), хлор[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия (II) (17,4 мг, 0,03 ммоль) и фосфата калия, двухосновного (177 мг, 1,01 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл) продували N_2 и нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-25% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 31%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{42}H_{47}FN_5O_5$ ($M+H$) $^{+}=720,4$; получено 720,5.

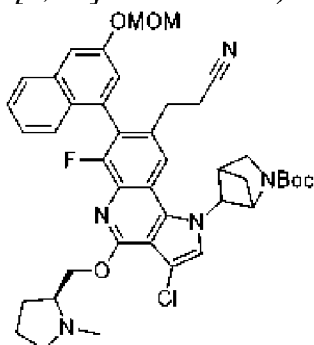
Стадия 5. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

трет-Бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (11 мг, 16 мкмоль) перемешивали в DCM (1,5 мл) и TFA (1,5 мл) в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали преп.-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{35}FN_5O_2$ ($M+H$) $^{+}=576,3$; получено 576,4.

Пример 34. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-фенил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1. *трет*-бутил-5-(3-хлор-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



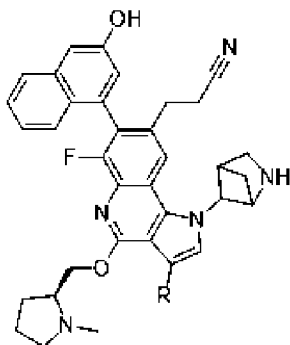
К раствору *трет*-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (76 мг, 0,11 ммоль, пример 35, стадия 4) в DMF (3 мл) добавляли NCS (14,8 мг, 0,11 ммоль) и уксусную кислоту (30 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение ночи. Добавляли еще NCS (14,8 мг, 0,11 ммоль) и уксусную кислоту (30 мкл, 0,5 ммоль) и нагревание продолжали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₂H₄₆ClFN₅O₅ (M+H)⁺=754,3; получено 754,3.

Стадия 2. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-фенил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

К смеси фенилбороновой кислоты (4,9 мг, 0,04 ммоль), XPhos Pd G2 (2,1 мг, 2,7 мкмоль) и карбоната натрия (4,2 мг, 0,04 ммоль) добавляли раствор *трет*-бутил-5-(3-хлор-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (10 мг, 0,01 ммоль) в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,3 мл) и реакцию смесь продували N₂, затем нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через картридж thiol siliaprep и

концентрировали. Остаток перемешивали в DCM (1,5 мл) и TFA (1,5 мл) в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали преп.-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{39}FN_5O_2$ $(M+H)^{+}=652,3$; получено 652,5.

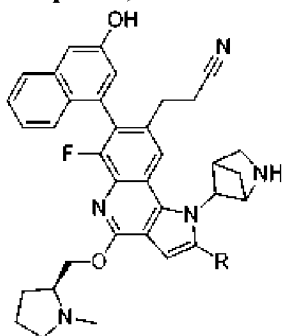
Соединения в следующей таблице синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 33**, с использованием соответствующего бороната или бороновой кислоты на *стадии 2*.

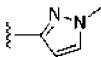
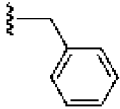


Пример	R	ЖХ-МС
35. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{38}FN_6O_2$ $(M+H)^{+}=653,3$; получено 653,2.
36. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-3-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{38}FN_6O_3$ $(M+H)^{+}=657,3$; получено 657,4.
37. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(2-метилтиазол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{38}FN_6O_2S$ $(M+H)^{+}=673,3$; получено 673,4.

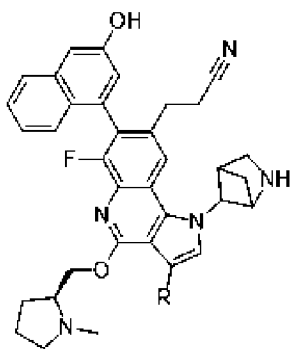
38. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{38}FN_7O_2$ $(M+H)^{+}=656,3$; получено 656,5.
--	---	--

Соединения в следующей таблице синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 29**, с использованием соответствующего алкина на *стадии 16*.



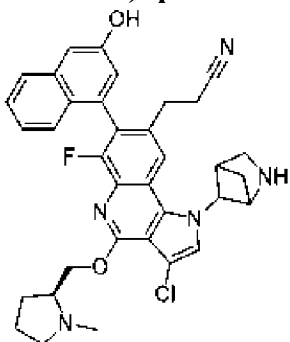
Пример	R	ЖХ-МС
39. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{39}FN_7O_2$ $(M+H)^{+}=656,3$; получено 656,5.
40. 3-(2-бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{42}H_{41}FN_5O_2$ $(M+H)^{+}=666,3$; получено 666,5.

Соединения в следующей таблице синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 33**, с использованием соответствующего бороната или бороновой кислоты на *стадии 2*.



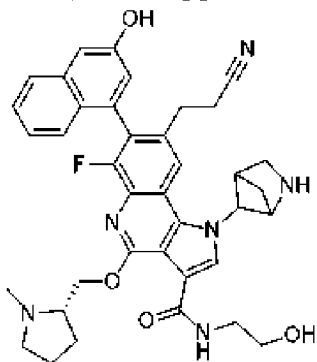
Пример	R	ЖХ-МС
41. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{37}FN_7O_2$ $(M+H)^{+}=642,3$; получено 642,3.
42. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил		ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{38}FN_6O_3$ $(M+H)^{+}=669,3$; получено 669,4.

Пример 43. 3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

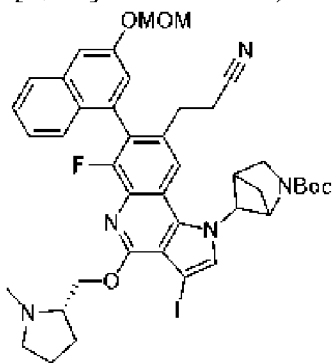


трет-Бутил-5-(3-хлор-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (**пример 34**, стадия 1) перемешивали в DCM (2 мл) и TFA (1 мл) в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали преп.-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{34}ClFN_5O_2$ $(M+H)^{+}=610,2$; получено 610,4.

Пример 44. 1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамид

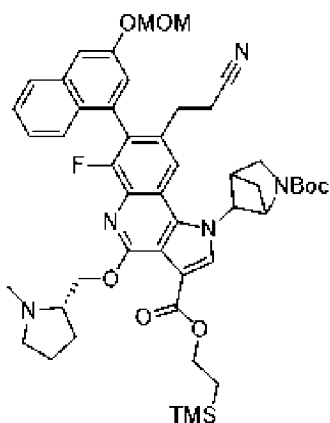


Стадия 1. *трет-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-3-йод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



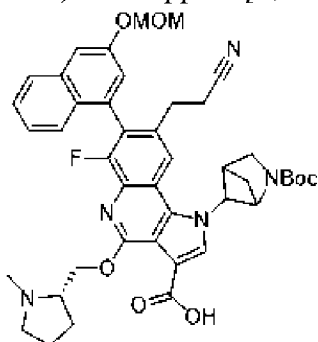
К смеси *трет*-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (258 мг, 0,36 ммоль, **пример 33**, стадия 4) и трифторацетата серебра (119 мг, 0,54 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли монохлорид йода (0,38 мл, 0,38 ммоль) и реакцию перемешивали при такой температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и разбавляли EtOAc. Суспензию фильтровали через слой целита. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (302 мг, колич.). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{FIN}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+=846,2$; получено 846,1.

Стадия 2. *2-(триметилсилил)этил-1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-3-йод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (137 мг, 0,08 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,6 мг, 8,1 мкмоль) в DMF (2,5 мл) добавляли 2-(триметилсилил)этан-1-ол (0,5 мл, 3,5 ммоль) и триэтиламин (0,23 мл, 1,62 ммоль). CO барботировали через раствор в течение 5 минут и реакционную смесь нагревали до 90°C в атмосфере CO из баллона в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через картридж thiol siliaprep. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₈H₅₉FN₅O₇Si (M+H)⁺=864,4; получено 864,4.

Стадия 3. 1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоновая кислота



К раствору 2-(триметилсилил)этил-1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксилата (72 мг, 0,08 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBAF (1 M/THF, 0,25 мл, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc дважды. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₃H₄₇FN₅O₇ (M+H)⁺=764,3; получено 764,5.

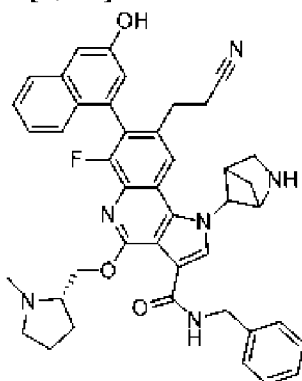
Стадия 4. 1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-N-(2-

гидроксиэтил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамид

К раствору 1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоновой кислоты (12 мг, 0,02 ммоль) и НАТУ (9,0 мг, 0,02 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли избыток 2-аминоэтанола, а затем DIPEA (27 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{45}H_{52}FN_6O_7$ ($M+H$) $^{+}=807,4$; получено 807,3.

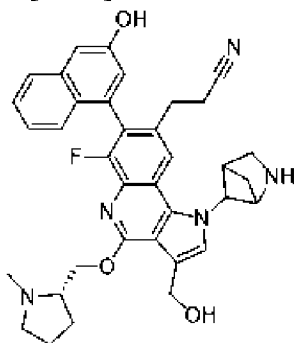
Остаток перемешивали в DCM (2 мл) и TFA (1 мл) в течение 30 мин, концентрировали и продукт очищали преп.-ВЭЖХ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{40}FN_6O_4$ ($M+H$) $^{+}=663,3$; получено 663,4.

Пример 45. N-Бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамид



Это соединение получали согласно процедуре, описанной для **примера 44**, с использованием бензиламина вместо 2-аминоэтанола на *стадии 4*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{43}H_{42}FN_6O_3$ ($M+H$) $^{+}=709,3$; получено 709,2.

Пример 46. 3-(1-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-3-(гидроксиметил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

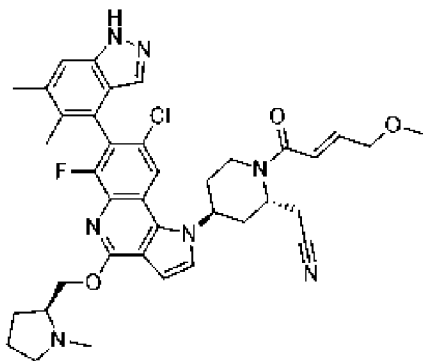


К раствору 1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-

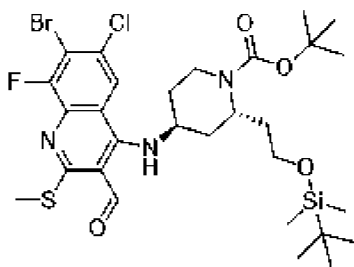
ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоновой кислоты (13 мг, 17 мкмоль, **пример 44, стадия 3**) в THF (2 мл) добавляли оксалилхлорид (2 M/DCM, 100 мкл, 0,20 ммоль) и 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали боргидридом натрия (64 мг, 1,7 ммоль) и несколькими каплями изопропанола. После завершения избыток NaBH₄ осторожно гасили последовательным добавлением MeOH и воды. Затем реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток перемешивали в DCM (2 мл) и TFA (1 мл) в течение 30 мин и концентрировали. Продукт очищали преп.-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₆H₃₇FN₅O₃ (M+H)⁺=606,3; получено 606,4.

Пример 47а и пример 47b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



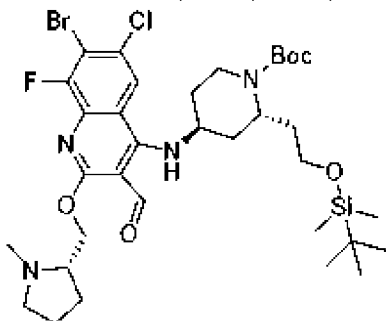
Стадия 1: трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,06 г, 1,56 ммоль) в MeOH (15,6 мл)/DCM (15,6 мл) добавляли тиометоксид натрия (0,33 г, 4,68 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,85 г, 79%).

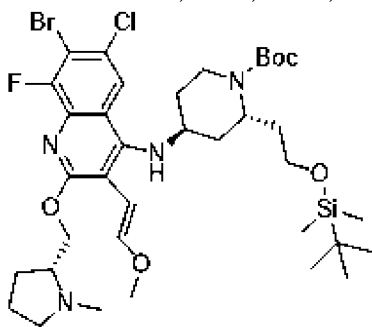
ЖХМС рассчитанный для $C_{29}H_{43}BrClFN_3O_4SSi$ ($M+H$)⁺ $m/z=690,2$, $692,2$; получено $690,2$, $692,2$.

Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 17а** и **примере 17b**, на **стадии 1**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{52}BrClFN_4O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=757,3$, $759,3$; получено $757,4$, $759,4$.

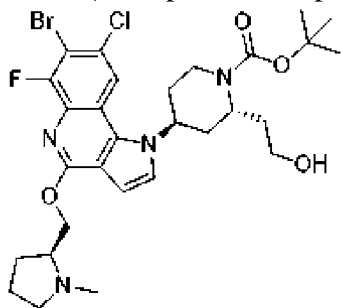
Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-((E)-2-метоксивинил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,222 г, 3,57 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 1,0 М трет-бутоксид калия в THF (3,57 мл, 3,57 ммоль) при к. т. в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут раствор трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,04 г, 1,372 ммоль) в THF (10 мл) канюлировали в реакционный сосуд. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию гасили 1 н HCl и разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом один раз. Объединенные органические растворы промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (с элюированием градиентом 0-40% этилацетата в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого

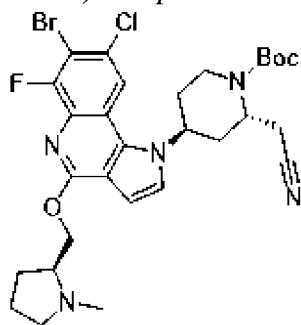
вещества (1,07 г, 99%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{56}BrClFN_4O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=785,3$, 787,3; получено=785,4, 787,4.

Стадия 4. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



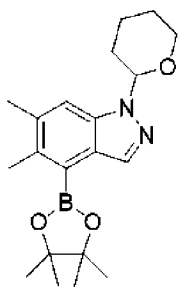
В колбу добавляли трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-((E)-2-метоксивинил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 2,54 ммоль), TFA (5,88 мл, 76 ммоль) и CH_2Cl_2 (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *в вакууме*. Остаток растворяли в метаноле, добавляли Вос-ангидрид (0,886 мл, 3,82 ммоль) и TEA (1,42 мл, 10,17 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (1,6 г, 98%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{38}BrClFN_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=639,2$, 641,2; получено 639,3, 641,3.

Стадия 5. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



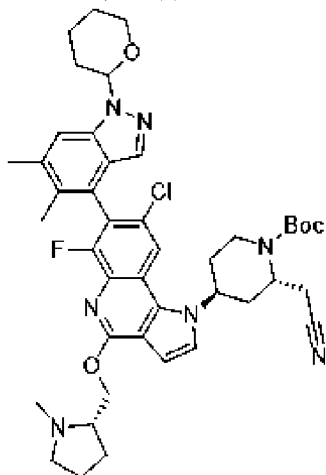
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 17, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{35}BrClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=634,2$, 636,2; получено 634,3, 636,3.

Стадия 6. *5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-тиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол*



Смесь 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (0,704 г, 2,77 ммоль), ацетата калия (0,378 г, 3,85 ммоль), 4-бром-5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (0,476 г, 1,539 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,113 г, 0,154 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл). Реакционную смесь дегазировали N_2 . Смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и продукт очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-20% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,47 г, 86%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=357,2$; получено 357,2.

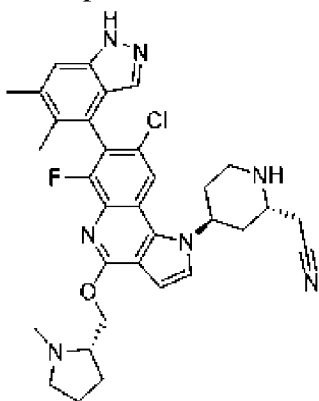
Стадия 7. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Сосуд для микроволновой обработки, заполненный трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (210 мг, 0,331 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом (141 мг, 0,397 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (57,3 мг, 0,050 ммоль) и бикарбонатом натрия (69,5 мг, 0,827 ммоль) нагревали в 5 : 1 диоксане : воде (5 мл) в атмосфере N_2 при 105°C в течение ночи. Смесь экстрагировали между соевым раствором/ EtOAc , сушили над MgSO_4 и очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта (135 мг, 68%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{ClFN}_7\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=784,4$; получено 784,5.

Стадия 8. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-

ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на **стадии 20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пирразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{36}ClFN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z=600,3$; получено 600,4.

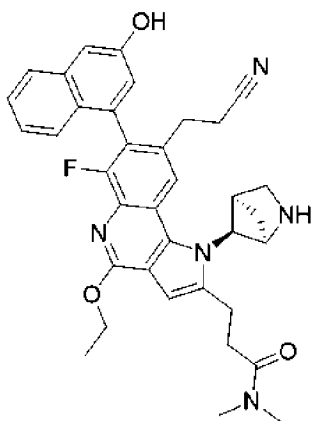
Стадия 9. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (2,4 мг, 0,020 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (14 мг, 0,017 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (8,4 мг, 0,022 ммоль) и DIEA (14,8 мкл, 0,085 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимых продуктов в виде двух пиков.

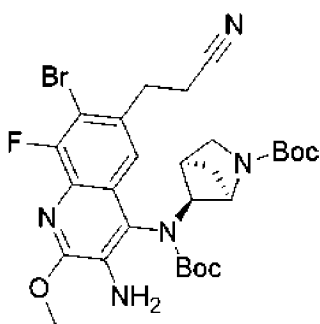
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{42}ClFN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=698,3$; получено 698,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{42}ClFN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=698,3$; получено 698,4.

Пример 48. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпропанамид

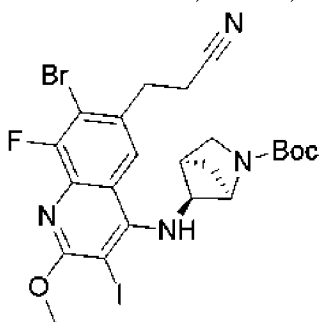


Стадия 1. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метоксхинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 29**, с заменой (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола MeOH. ЖХМС рассчитанный для $C_{28}H_{36}BrFN_5O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=620,2$; получено: 620,2.

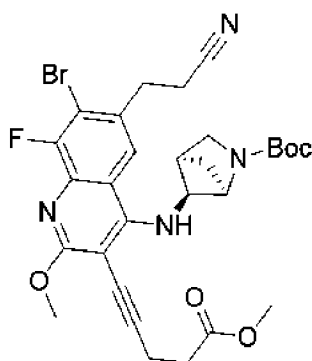
Стадия 2. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-метоксхинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метоксхинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (4 г, 6,45 ммоль) в AcOH (70 мл) и THF (20 мл) при -10°C добавляли йодид калия (3,21 г, 19,34 ммоль) и трет-бутилнитрит (2,3 мл, 19,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт

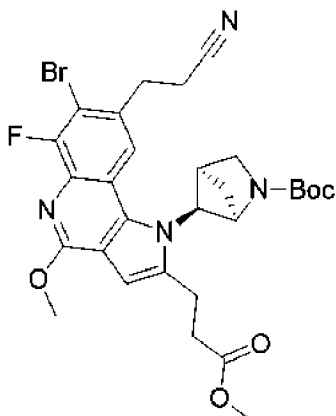
растворяли в TFA (10 мл) и DCM (10 мл), после перемешивания в течение 1 ч растворитель удаляли. Неочищенный материал растворяли в DCM и добавляли TEA (1,797 мл, 12,89 ммоль) и Woc_2O (2,1 г, 9,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч перед разбавлением водой, органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrFIN}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^{+}=631,0$; получено 631,0.

Стадия 3. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метокси-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-метоксихинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,5 г, 2,376 ммоль), метилпент-4-иноата (0,592 мл, 4,75 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорида (0,166 г, 0,238 ммоль) и йодида меди (I) (0,091 г, 0,475 ммоль) в THF (2 мл) добавляли триэтиламин (1,6 мл, 11,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{BrFIN}_4\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^{+}=615,2$; получено 615,2.

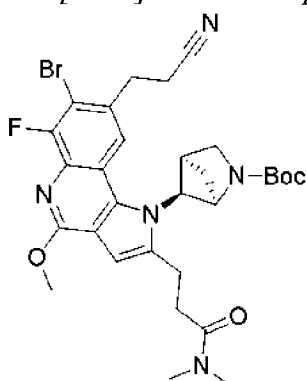
Стадия 4. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-тирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В реакционный сосуд объемом 40 мл, содержащий *трет*-бутил(1R,4R,5R)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метокси-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)хинолин-4-

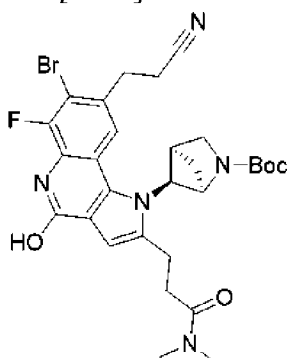
ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (800 мг, 1,3 ммоль), добавляли хлор(трифенилфосфин)золото (I) (32,1 мг, 0,065 ммоль) и гексафторантимонат серебра (44,7 мг, 0,130 ммоль). Сосуд вакуумировали, повторно заполняли азотом и добавляли THF (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, затем охлаждали и фильтровали через картридж thiol siliaprep. Раствор концентрировали и продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{33}BrFN_4O_5$ ($M+H$) $^{+}=615,1$; получено 615,1.

Стадия 5. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



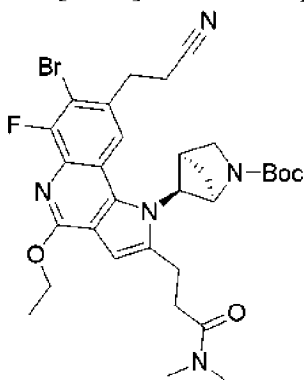
В реакционный сосуд объемом 40 мл, содержащий трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (200 мг, 0,325 ммоль) в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и воду (1 мл), добавляли LiOH (38,9 мг, 1,625 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч перед гашением 1 н HCl. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли и остаток растворяли в THF. К этому раствору добавляли диметиламин (0,325 мл, 0,650 ммоль), HATU (185 мг, 0,487 ммоль) и DIEA (85 мкл, 0,487 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч перед разбавлением водой. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над $MgSO_4$. Раствор концентрировали и продукт использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{36}BrFN_5O_4$ ($M+H$) $^{+}=628,2$; получено 628,2.

Стадия 6. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-гидрокси-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В раствор EtOH (1 мл) *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (150 мг, 0,239 ммоль) добавляли 40% HBr (0,5 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 30 мин, затем гасили 4 н NaOH. К смеси добавляли бикарбонат натрия (200 мг, 2,386 ммоль) и Vos_2O (104 мг, 0,477 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO_4 . Раствор концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrFN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=614,2$; получено 614,2.

Стадия 7. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-4-этокси-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



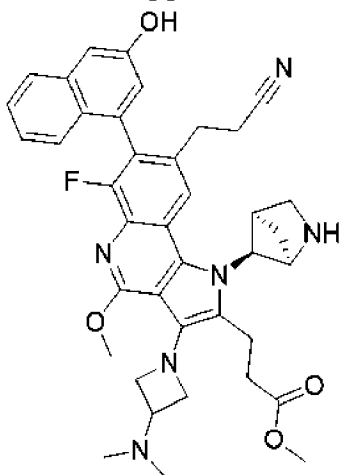
К DMF (1 мл) раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-гидрокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (40 мг, 0,065 ммоль) добавляли Cs_2CO_3 (42,4 мг, 0,130 ммоль) и этилийодид (10,52 мкл, 0,130 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой. Смесь затем экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO_4 . Раствор концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{BrFN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}=642,2$; получено 642,2.

Стадия 8. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпропанамид

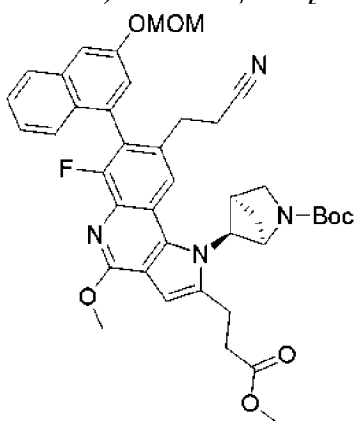
Раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-4-этокси-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (30,0 мг, 0,047 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (12,61 мг, 0,047 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,40 мг, 4,67 мкмоль), карбоната натрия (9,90 мг, 0,093 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) продували N_2 и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в TFA и разбавляли MeOH перед очисткой преп.-ЖХМС (колонка

XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде соли TFA. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{37}FN_5O_3$ ($M+H$) $^{+}=606,3$; получено 606,3.

Пример 49. метил-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноат



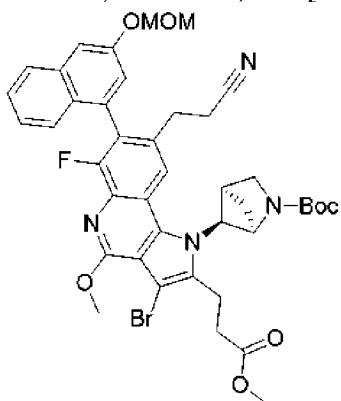
Стадия 1. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Раствор трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (30 мг, 0,048 ммоль, из **примера 48**), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (22,49 мг, 0,072 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (5,40 мг, 4,67 мкмоль), карбоната натрия (9,90 мг, 0,093 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) продували N_2 и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали и использовали сразу на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{44}FN_4O_7$ ($M+H$) $^{+}=723,3$; получено 723,3.

Стадия 2. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(3-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-

(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

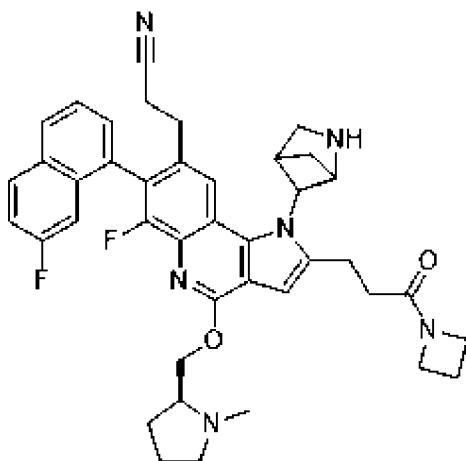


Раствор трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (29,4 мг, 0,040 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NBS (7,12 мг, 0,040 ммоль). Затем реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и использовали сразу на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{43}BrFN_4O_7$ ($M+H$) $^{+}=801,2$; получено 801,2.

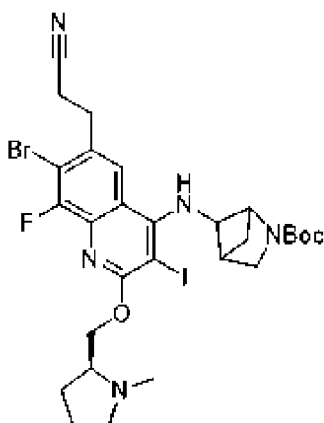
Стадия 3. метил-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноат

Раствор трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(3-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-метокси-2-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (9,67 мг, 0,012 ммоль), N, N-диметилазетидин-3-амин (2,417 мг, 0,024 ммоль), CS_2CO_3 (7,86 мг, 0,024 ммоль) и Ruphos PdG2 (2,79 мг, 3,62 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) продували N_2 и нагревали до 100°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли TFA (1 мл), которую затем разбавляли MeOH перед очисткой преп.-ЖХМС (колонок XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде соли TFA. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{42}FN_6O_4$ ($M+H$) $^{+}=677,3$; получено 677,3.

Пример 50. 3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

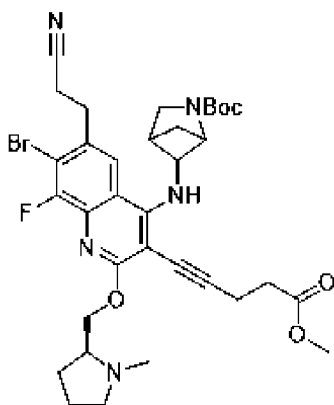


Стадия 1. *трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



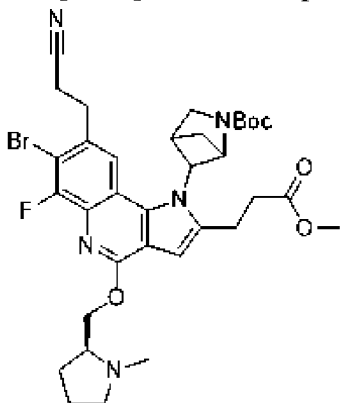
К перемешанному раствору трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**пример 29**, стадия 13, 4,36 г, 7,41 ммоль) и трифторацетата серебра (2,455 г, 11,11 ммоль) в уксусной кислоте (4,25 мл) и DCM (10 мл) при 0°C по каплям добавляли монохлорид йода (1 М раствор в DCM, 7,41 мл) в течение 3 мин. Смесь перемешивали в течение 20 мин, а затем гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали DCM, а затем очищали автоматизированной КФХ (0-50% IPA в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,89 г, 2,65 ммоль, 36%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{35}BrFIN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=714,1$; получено 714,2.

Стадия 2. *трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*

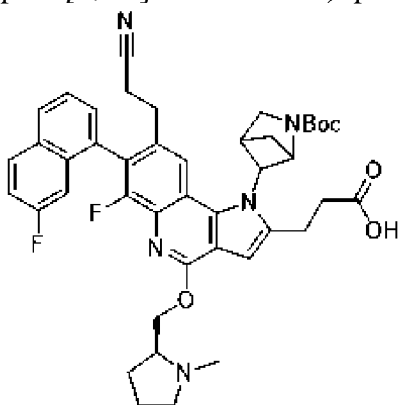


В сосуд, содержащий трет-бутил-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (1,43 г, 2,00 ммоль), метилпент-4-иноат (0,673 г, 6,00 ммоль), CuI (0,076 г, 0,40 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,231 г, 0,20 ммоль), добавляли THF (15 мл) и DIPEA (3,50 мл, 20,02 ммоль). Смесь барботировали азотом, герметично закрывали и нагревали до 70°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток очищали автоматизированной КФХ (0-40% IPA в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (600 мг, 43%). ЖХ-МС рассчитанный для C₃₄H₄₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺: m/z=698,2; получено 698,3.

Стадия 3. трет-бутил-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропановая кислота



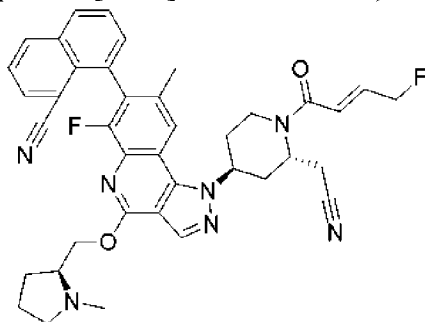
В сосуд, содержащий трет-бутил-5-(7-бром-8-(2-цианозтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (200 мг, 0,286 ммоль), добавляли K_3PO_4 (243 мг, 1,145 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (33,1 мг, 0,029 ммоль) и 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (156 мг, 0,573 ммоль), а затем 1,4-диоксан (0,5 мл), THF (0,5 мл) и воду (0,5 мл). Сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота и перемешивали в течение 5 часов при 95°C. После этого смесь охлаждали и фильтровали через картридж SiliaPrep Thiol. Элюат обрабатывали водой (0,5 мл), THF (0,5 мл) и LiOH (68 мг), а затем перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После этого смесь доводили до pH 5 раствором 10% AcOH, а затем очищали преп.-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, градиент ацетонитрила/воды с 0,1% объем/объем TFA). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли и переносили на ротормый испаритель с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (138 мг, 0,184 ммоль, 64%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{43}H_{46}F_2N_5O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=750,3$; получено 750,4.

Стадия 4. 3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

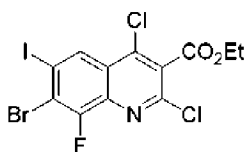
В сосуд, содержащий 3-(1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропановую кислоту (20 мг, 0,027 ммоль), добавляли PyBOP (21 мг, 0,040 ммоль), а затем азетидин (4,6 мг, 0,080 ммоль). Добавляли DCM (1 мл), а затем DIPEA (0,046 мл, 0,267 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. В это время добавляли воду (1,5 мл) и смесь экстрагировали DCM (3 X 1,5 мл). Объединенные органические экстракты промывали нас. раствором NaCl, а затем сушили над $MgSO_4$. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток обрабатывали TFA (0,5 мл). Через 30 минут реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали преп.-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, градиент ацетонитрила/воды с 0,1% объем/объем TFA). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (11 мг восстановленного). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{43}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=689,3$; получено

689,3.

Пример 51a и пример 51b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-c]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

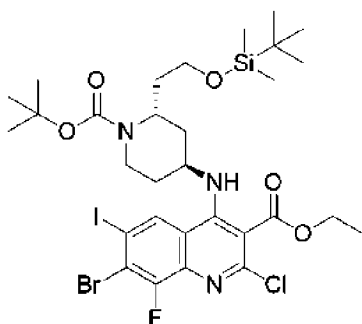


Стадия 1: этил-7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилат



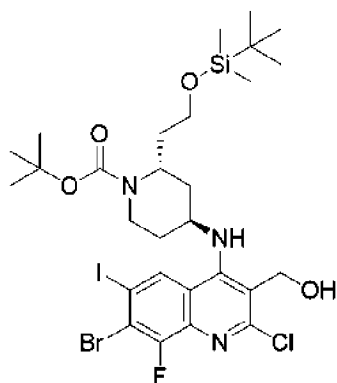
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 3a и 3b** из стадии 1-3, с использованием 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодбензойной кислоты вместо 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты на *стадии 1*. ЖХМС рассчитанный для $C_{12}H_7BrCl_2FINO_2$ $(M+H)^+$ $m/z=491,80$, $493,80$; получено $491,80$, $493,80$.

Стадия 2. этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилат



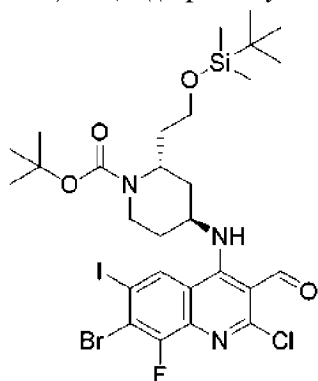
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3a и примере 3b**, на стадии 10, с заменой этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата *этил-7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{44}BrClFIN_3O_5Si$ $(M+H)^+$: $m/z=814,1$, $816,1$; получено $814,1$, $816,2$.

Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



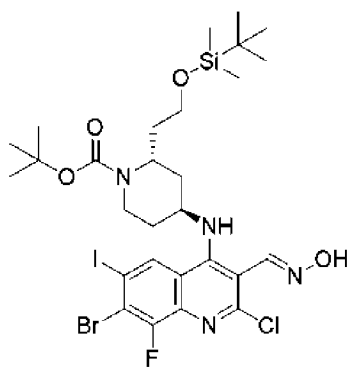
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 11, с заменой этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата *этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{42}BrClFIN_3O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=772,1$, $774,1$; получено $772,1$, $774,1$.

Стадия 4. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-формил-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



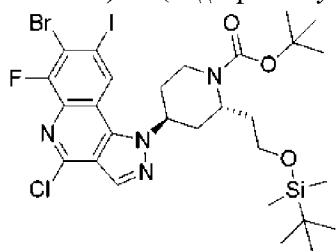
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 12, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{40}BrClFIN_3O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=770,1$, $772,1$; получено $770,1$, $772,1$.

Стадия 5. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-((E)-гидроксиимино)метил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



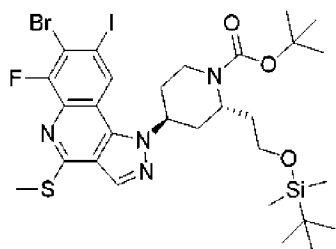
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 13, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-формил-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{41}BrClFIN_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=785,1$, $787,1$; получено $785,2$, $787,2$.

*Стадия 6. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йод-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 14, с заменой (трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-((*E*)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-((*E*)-(гидроксиимино)метил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{39}BrClFIN_4O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=767,1$, $769,1$; получено $767,1$, $769,1$.

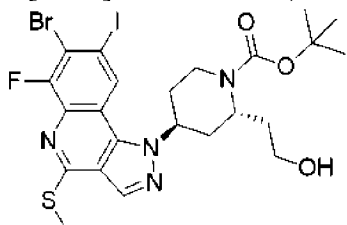
*Стадия 7. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 15, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4,8-дихлор-6-фтор-1*H*-

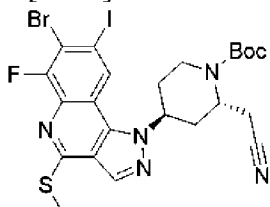
пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йод-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{42}BrFIN_4O_3SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=779,1$, $781,1$; получено $779,1$, $781,1$.

Стадия 8. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



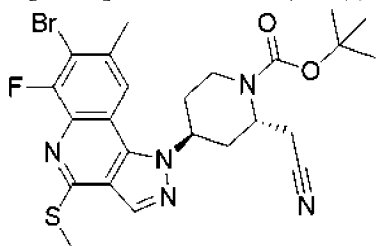
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 16, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{28}BrFIN_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=665,0$, $667,0$; получено $665,1$, $667,1$.

Стадия 9. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



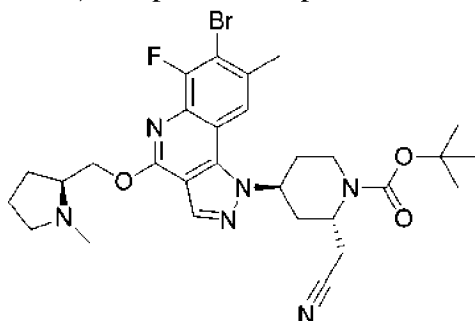
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 17, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом*. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{25}BrFIN_5O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=660,0$, $662,0$; получено $660,0$, $662,0$.

Стадия 10. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



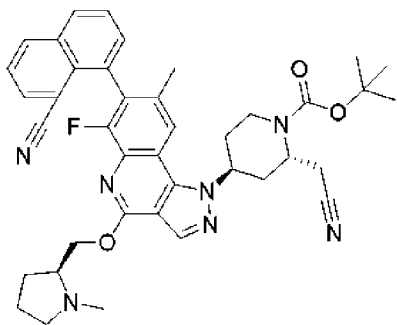
К раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (2,75 г, 4,16 ммоль) в 1,4-диоксане (36 мл) добавляли воду (6,0 мл), метилбороновую кислоту (1,496 г, 24,99 ммоль), K_2CO_3 (1,151 г, 8,33 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,292 г, 0,416 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, а затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюенты: гексаны:этилацетат=5: 1) с получением соединения (1,9 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{28}BrFN_5O_2S$ ($M+H$)⁺: m/z =548,1, 550,1; получено 548,2, 550,2.

Стадия 11. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



м-СРВА (57,9 мг, 0,335 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,292 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,92 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением нас. $Na_2S_2O_3$, разбавляли этилацетатом и промывали нас. $NaHCO_3$, соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали. 1,0 M LiHMDS в THF (753 мкл, 0,753 ммоль) добавляли к раствору (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (87 мг, 0,753 ммоль) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Раствор трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,301 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли в реакционный сосуд, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-20% метанола в DCM) с получением необходимого продукта в виде желтой пены (185 мг, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{37}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z =615,2, 617,2; получено 615,3, 617,3.

Стадия 12. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

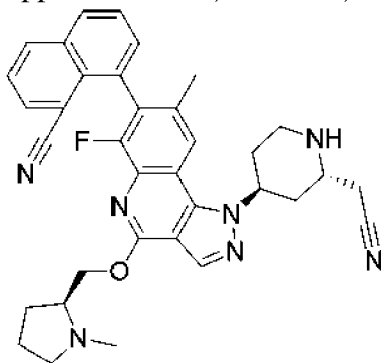


Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (185 мг, 0,301 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (92 мг, 0,331 ммоль), SPhos Pd G4 (23,87 мг, 0,030 ммоль) и трикалийфосфата гидрата (152 мг, 0,661 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл)/воде (0,400 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и остаток очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% NH₄OH, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде двух пиков (120 мг, 58%).

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₀H₄₃FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z=688,3; получено 688,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₀H₄₃FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z=688,3; получено 688,3.

Стадия 13. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



Два диастереомера из последней стадии обрабатывали 1:1 DCM/TFA (2 мл) в течение 40 мин, летучие вещества удаляли в вакууме и остаток использовали на следующей стадии как есть.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₅H₃₅FN₇O (M+H)⁺: m/z=588,3; получено 588,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для C₃₅H₃₅FN₇O (M+H)⁺: m/z=588,3; получено 588,3.

Стадия 14. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

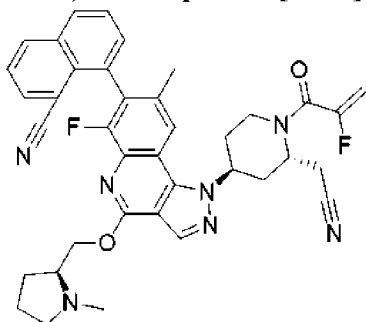
К раствору (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,92 мг, 8,83 мкмоль) и 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (6,0 мг, 7,36 мкмоль) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (3,5 мг, 9,19 мкмоль) и DIEA (6,4 мкл, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 получали подобным способом с применением 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии).

Пример 51a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=674,3; получено 674,3.

Пример 51b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=674,3; получено 674,3.

Пример 52a и пример 52b. 8-(1-((2S,4S)-2-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

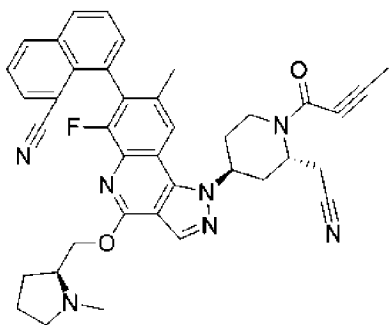


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 51a и примере 51b, стадия 14**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакриловой кислотой.

Пример 52a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{36}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=660,3; получено 660,4.

Пример 52b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{36}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=660,3; получено 660,4.

Пример 53a и пример 53b. 8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

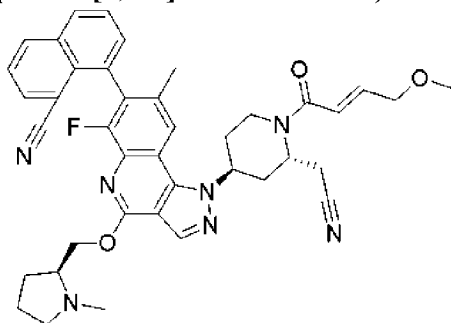


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 51a** и **примере 51b**, **стадия 14**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 53a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{37}FN_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=654,3$; получено 654,3.

Пример 53b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{37}FN_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=654,3$; получено 654,3.

Пример 54a и пример 54b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((Е)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

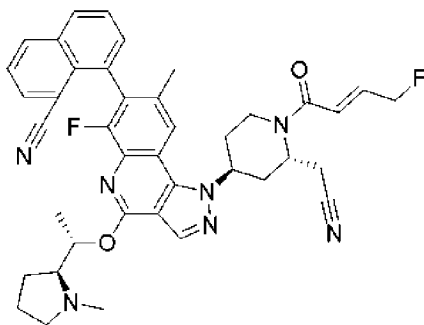


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 51a** и **примере 51b**, **стадия 14**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

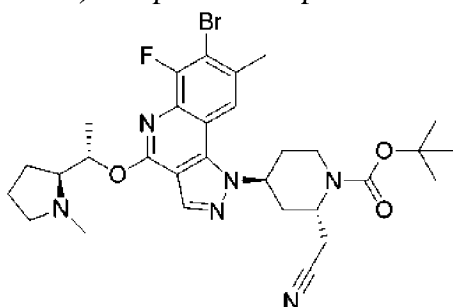
Пример 54a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{41}FN_7O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=686,3$; получено 686,4.

Пример 54b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{41}FN_7O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=686,3$; получено 686,4.

Пример 55a и пример 55b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((Е)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

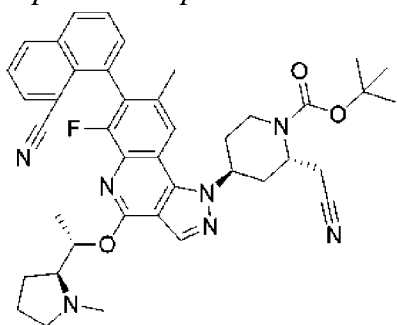


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 51a** и **примере 51b**, **стадия 11**, с заменой (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-олом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{39}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=629,2, 631,2; получено 629,3, 631,3.

Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



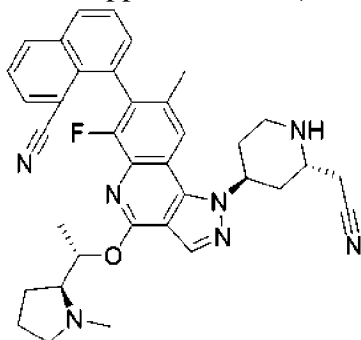
Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,238 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (86 мг, 0,310 ммоль), SPhos Pd G4 (18,9 мг, 0,024 ммоль) и трикалийфосфата гидрата (121 мг, 0,524 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл)/воде (0,400 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и остаток очищали преп.-ЖХМС (колонок XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде двух пиков

(105 мг, 63%).

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{45}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=702,4$; получено 702,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{45}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=702,4$; получено 702,4.

Стадия 3. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



Два диастереомера из последней стадии обрабатывали 1:1 DCM/TFA (2 мл) в течение 40 мин, летучие вещества удаляли в вакууме и остаток использовали на следующей стадии как есть.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{37}FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=602,3$; получено 602,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{37}FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=602,3$; получено 602,3.

Стадия 4. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

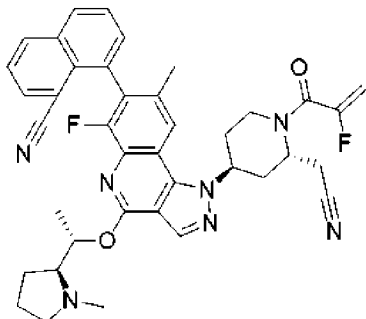
К раствору (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,90 мг, 8,68 мкмоль) и 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (6,0 мг, 7,23 мкмоль) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (3,4 мг, 9,04 мкмоль) и DIEA (6,3 мкл, 0,036 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии).

Пример 55a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{40}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=688,3$; получено 688,3.

Пример 55b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{40}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=688,3$; получено 688,3.

Пример 56a и пример 56b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

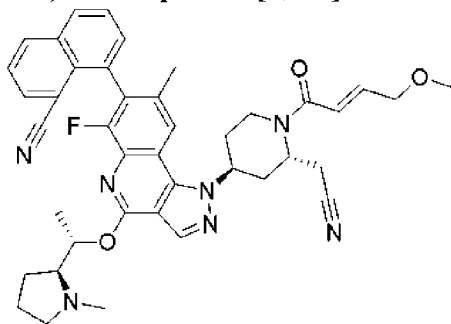


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 55a и примере 55b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакриловой кислоты.

Пример 56a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=674,3$; получено 674,3.

Пример 56b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=674,3$; получено 674,3.

Пример 57a и пример 57b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

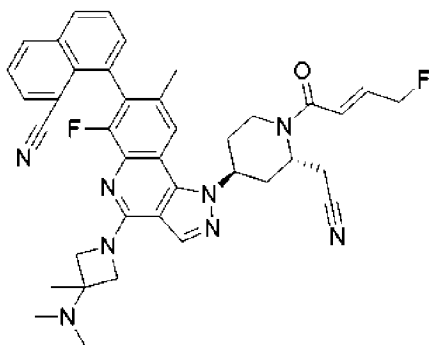


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 55a и примере 55b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

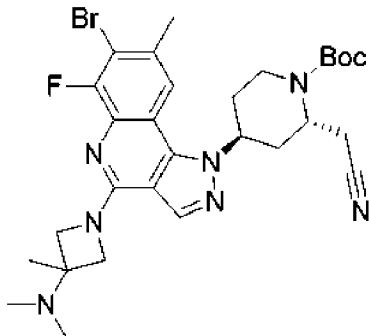
Пример 57a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{41}H_{43}FN_7O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=700,3$; получено 700,3.

Пример 57b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{41}H_{43}FN_7O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=700,3$; получено 700,3.

Пример 58a и пример 58b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

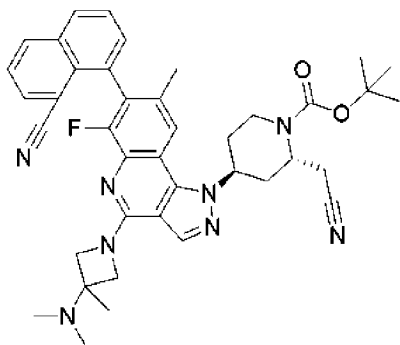


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



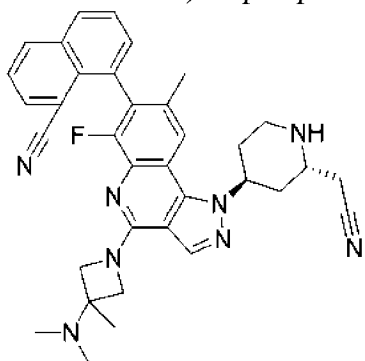
м-СРВА (100 мг, 0,577 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (275 мг, 0,501 ммоль) в DCM (5,0 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ацетонитриле (2 мл), добавляли триэтиламин (287 мкл, 2,062 ммоль) и N, N,3-триметилазетидин-3-амин гидрохлорид (116 мг, 0,773 ммоль), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-15% CH_2Cl_2 в MeOH) с получением необходимого продукта в виде желтой пены (300 мг, 95%). ЖХ-МС рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrFN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=614,2$, $616,2$; получено $614,3$, $616,3$.

Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (165 мг, 0,268 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (112 мг, 0,403 ммоль), SPhos Pd G4 (21,3 мг, 0,027 ммоль) и трикалийфосфата гидрата (136 мг, 0,591 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл)/воде (0,400 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (185 мг, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{44}FN_8O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=687,4$; получено 687,5.

Стадия 3. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



трет-Бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (184 мг, 0,268 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (826 мкл, 10,72 ммоль) в течение 40 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле и очищали преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением двух пиков (80 мг, 51%)

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{36}FN_8$ ($M+H$)⁺: $m/z=587,3$; получено 587,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{36}FN_8$ ($M+H$)⁺: $m/z=587,3$; получено 587,4.

Стадия 4. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-

c/хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил

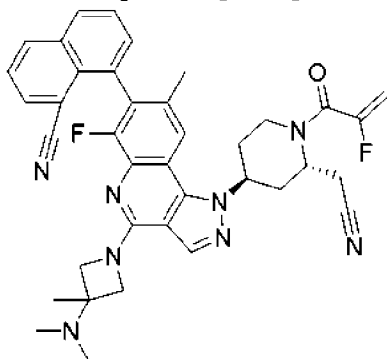
К раствору (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,95 мг, 9,13 мкмоль) и 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (6,2 мг, 7,61 мкмоль) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли НАТУ (3,76 мг, 9,89 мкмоль) и DIEA (6,7 мкл, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии).

Пример 58a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{39}F_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=673,3$; получено 673,3. 1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,50-8,46 (м, 1H), 8,32-8,25 (м, 2H), 8,14-8,08 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,61 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,83 (м, 2H), 5,75 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,32-2,21 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (м, 1H), 1,69 (с, 3H).

Пример 58b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{39}F_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=673,3$; получено 673,3.

Пример 59a и пример 59b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил

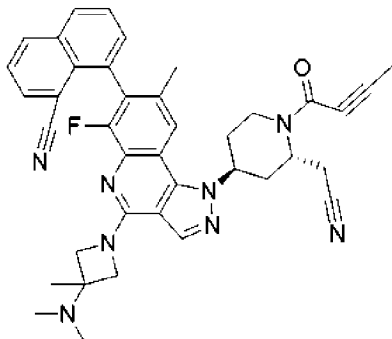


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a и примере 58b, стадия 4**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакиловой кислоты.

Пример 59a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{37}F_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=659,3$; получено 659,4. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,45 (м, 1H), 8,29-8,22 (м, 2H), 8,10-8,03 (м, 2H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 5,81-5,73 (м, 1H), 5,38-5,30 (м, 2H), 4,61 (м, 2H), 4,38 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 3,51-3,44 (м, 5H), 2,82 (с, 6H), 2,34 (с, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,72 (с, 3H).

Пример 59b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{37}F_2N_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=659,3$; получено 659,4.

Пример 60a и пример 60b. 8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

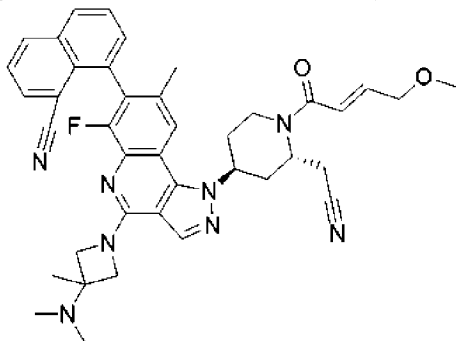


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a** и **примере 58b**, стадия 4, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 60a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}FN_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=653,3$; получено 653,3.

Пример 60b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{39}H_{38}FN_8O$ $(M+H)^+$ $m/z=653,3$; получено 653,3.

Пример 61a и пример 61b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

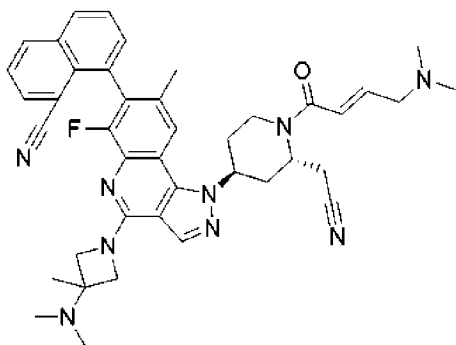


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a** и **примере 58b**, стадия 4, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 61a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{42}FN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=685,3$; получено 685,4.

Пример 61b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{42}FN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=685,3$; получено 685,4.

Пример 62a и пример 62b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

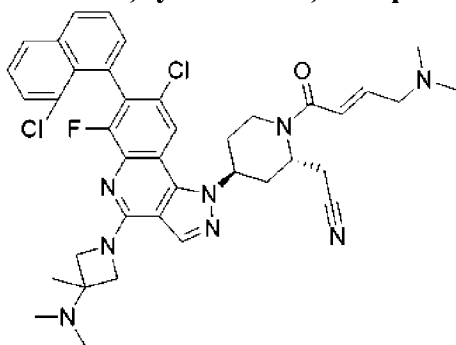


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a** и **примере 58b**, **стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

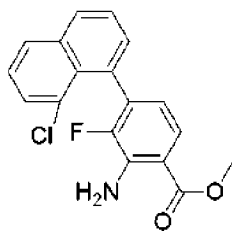
Пример 62a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{41}H_{45}FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=698,4$; получено 698,5.

Пример 62b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{41}H_{45}FN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=698,4$; получено 698,5.

Пример 63. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

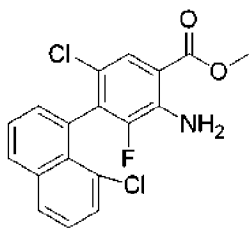


Стадия 1. метил-2-амино-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-3-фторбензоат



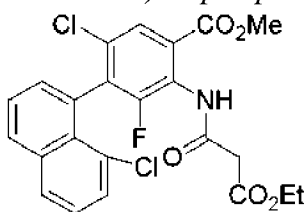
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 27**, на стадии 3, с использованием 1-бром-8-хлорнафталина вместо 1-бром-3-метил-2-(трифторметил)бензола. ЖХМС рассчитанный для $C_{18}H_{14}ClFNO_2$ $(M+H)^+$ $m/z=330,1$; получено 330,1.

Стадия 2. метил-2-амино-5-хлор-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-3-фторбензоат



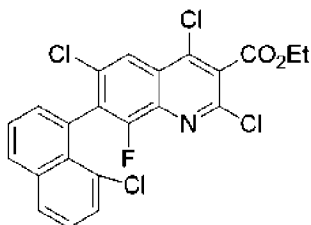
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 27**, на стадии 4, с использованием метил-2-амино-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-3-фторбензоата вместо метил-3-амино-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата. ЖХМС рассчитанный для $C_{18}H_{13}Cl_2FNO_2$ $(M+H)^+$ $m/z=364,0$; получено 364,0.

Стадия 3. метил-5-хлор-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-3-фторбензоат



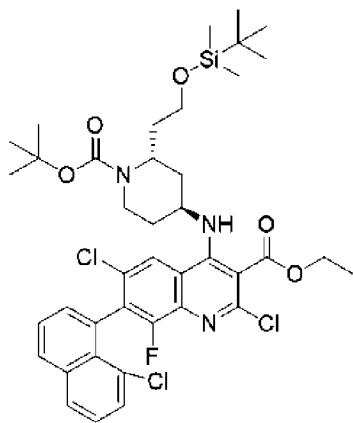
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 27**, на стадии 5, с заменой метил-3-амино-6-хлор-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата метил-2-амино-5-хлор-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-3-фторбензоатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{19}Cl_2FNO_5$ $(M+H)^+$: $m/z=478,1$; получено 478,1.

Стадия 4. этил-2,4,6-трихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторхиолин-3-карбоксилат



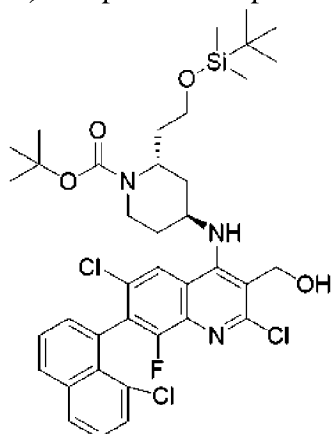
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 27**, на стадии 6, с заменой метил-6-хлор-3-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-2-фтор-3'-метил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата метил-5-хлор-4-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-3-фторбензоатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{13}Cl_4FNO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=482,0$, 484,0; получено 482,0, 484,0.

Стадия 5. этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторхиолин-3-карбоксилат



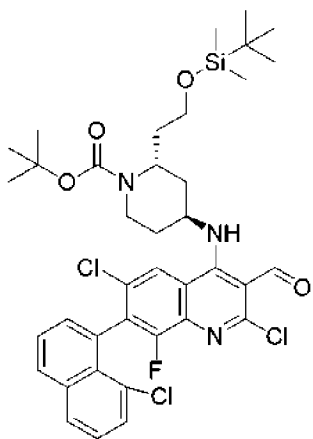
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на стадии 10, с заменой этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата этил-2,4,6-трихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{50}Cl_3FN_3O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=804,3$, $806,3$; получено $804,3$, $806,3$.

Стадия 6. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



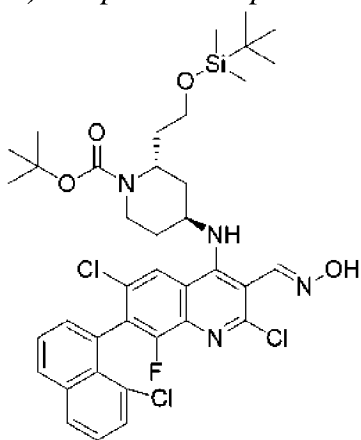
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 27**, на стадии 9, с заменой этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксилата этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{48}Cl_3FN_3O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=762,2$, $764,2$; получено $762,2$, $764,2$.

Стадия 7. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



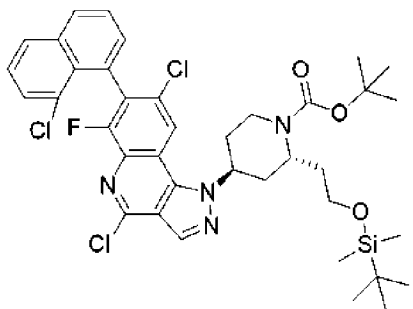
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 12, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{46}Cl_3FN_3O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=760,2$, $762,2$; получено $760,3$, $762,3$.

*Стадия 8. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-((Е)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат*



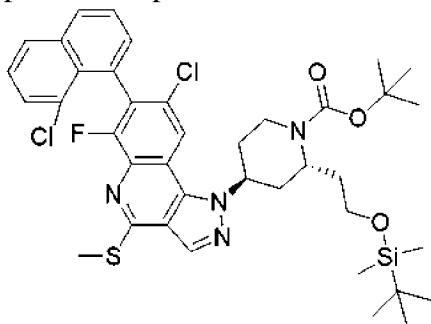
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 13, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{47}Cl_3FN_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=775,2$, $777,2$; получено $775,3$, $777,3$.

*Стадия 9. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



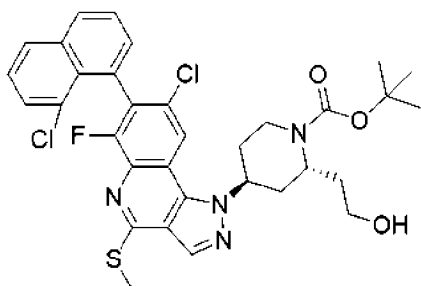
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 14, с заменой (трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{45}Cl_3FN_4O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=757,2$, $759,2$; получено $757,3$, $759,3$.

Стадия 10. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



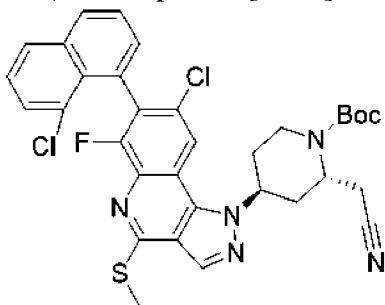
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 15, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4,8-дихлор-6-фтор-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{48}Cl_2FN_4O_3SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=769,3$, $771,3$; получено $769,3$, $771,3$.

Стадия 11. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



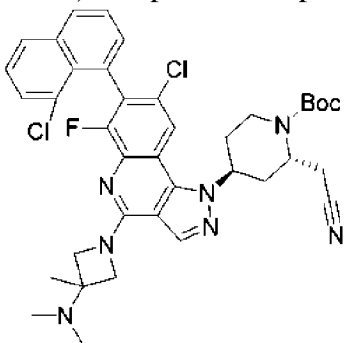
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 16, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{34}Cl_2FN_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=655,2$, $657,2$; получено $655,3$, $657,2$

Стадия 12. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3b**, на стадии 17, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{31}Cl_2FN_5O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=650,2$, $652,2$; получено $650,2$, $652,3$

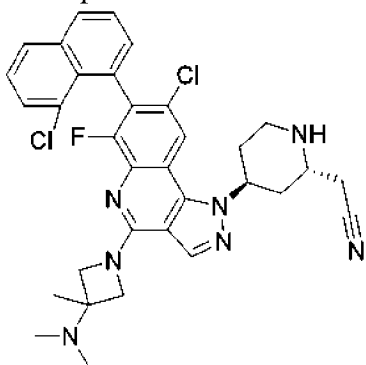
Стадия 13. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58а** и **примере 58b**, на стадии 1, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{41}Cl_2FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=716,3$, $718,3$; получено $716,3$, $718,3$.

Стадия 14. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-

ил)ацетонитрил

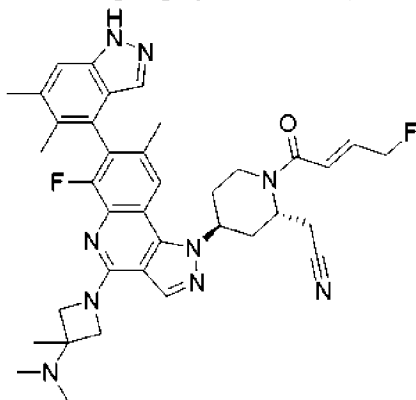


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 21a** и **примере 21b**, на стадии 4, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{33}Cl_2FN_7$ ($M+H$)⁺: $m/z=616,2$, $618,2$; получено $616,3$, $618,3$.

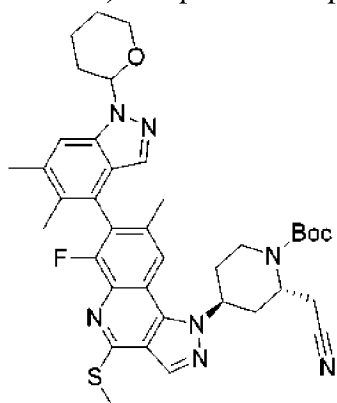
Стадия 15. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорида (3,3 мг, 0,020 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (14 мг, 0,017 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (8,2 мг, 0,022 ммоль) и DIEA (14,5 мкл, 0,083 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (7,0 мг, 58%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{42}Cl_2FN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=727,3$, $729,3$; получено $727,4$, $729,3$.

Пример 64a и пример 64b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

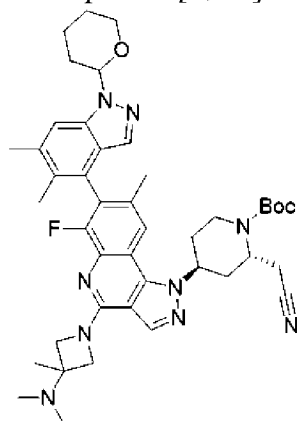


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат (465 мг, 0,848 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (362 мг, 1,017 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (147 мг, 0,127 ммоль) и бикарбонат натрия (178 мг, 2,12 ммоль) нагревали в 5 : 1 диоксане : воде (6 мл) при 105°C в течение ночи. Смесь экстрагировали между соевым раствором/EtOAc, сушили над MgSO₄ и очищали флэш-хроматографией (480 мг, 81%). ЖХ-МС рассчитанный для C₃₈H₄₅FN₇O₃S (M+H)⁺: m/z=698,3; получено 698,4.

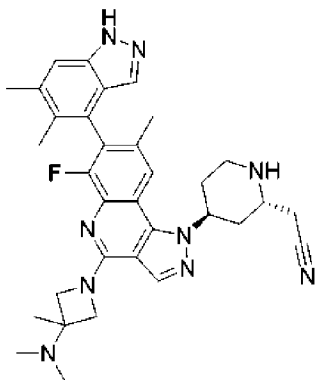
Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a** и **примере 58b**, на стадии 1, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для C₄₃H₅₅FN₉O₃ (M+H)⁺: m/z=764,4; получено 764,5.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-

метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на стадии **20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{39}FN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=580,3$; получено 580,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{39}FN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=580,3$; получено 580,4.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,96 мг, 9,21 мкмоль) и 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии) (6,2 мг, 7,68 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (3,8 мг, 9,98 мкмоль) и DIEA (6,70 мкл, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

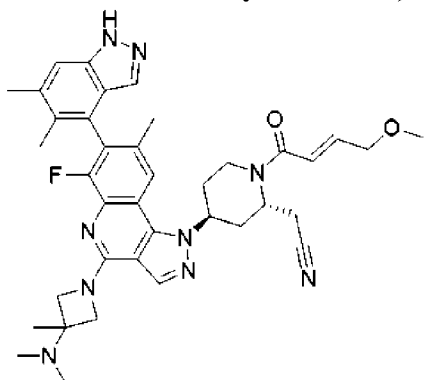
Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии) из последней стадии).

Пример 64а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}F_2N_9O$ ($M+H$)⁺ $m/z=666,3$; получено 666,4.

Пример 64б. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}F_2N_9O$

(M+H)⁺ m/z=666,3; получено 666,4.

Пример 65а и пример 65b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

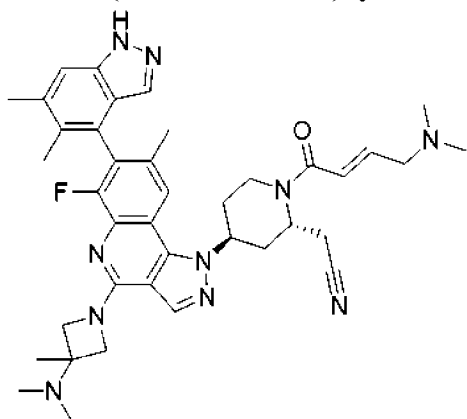


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 64а и примере 64b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 65а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₅FN₉O₂ (M+H)⁺ m/z=678,4; получено 678,4.

Пример 65b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₅FN₉O₂ (M+H)⁺ m/z=678,4; получено 678,4.

Пример 66а и пример 66b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



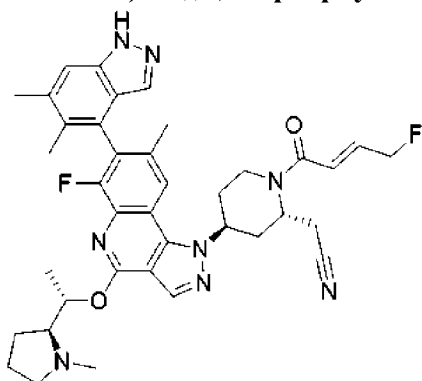
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 64а и примере 64b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

Пример 66а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₈FN₁₀O (M+H)⁺ m/z=691,4; получено 691,5.

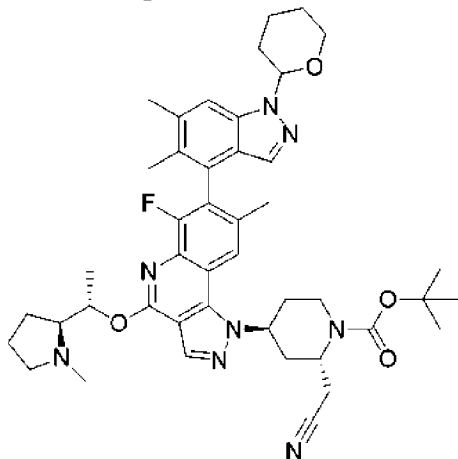
Пример 66b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₈FN₁₀O (M+H)⁺ m/z=691,4; получено 691,5.

Пример 67а и пример 67b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-

фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

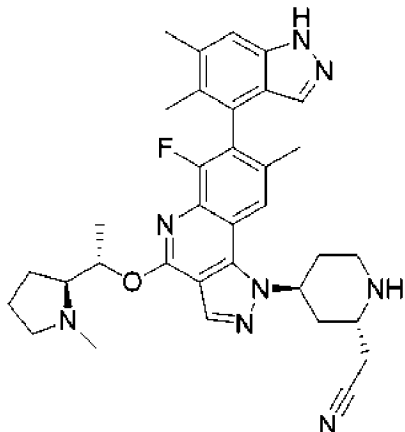


м-СРВА (131 мг, 0,757 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 0,34 ммоль) в DCM (3,5 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали, а неочищенное вещество использовали сразу на следующей стадии.

1,0 M LiHMDS в THF (770 мкл, 0,770 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (100 мг, 0,770 ммоль) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Раствор трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,350 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли в реакционный сосуд, а затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (с элюированием градиентом 0-20% метанола в DCM) с получением

необходимого продукта в виде желтой пены (105 мг, 39%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{44}H_{55}FN_8O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=779,4$; получено 779,5.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на **стадии 20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{40}FN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=595,3$; получено 595,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{40}FN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=595,3$; получено 595,4.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,91 мг, 8,75 мкмоль) и 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (6,0 мг, 7,3 мкмоль) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (3,6 мг, 9,5 мкмоль) и DIEA (6,4 мкл, 0,036 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

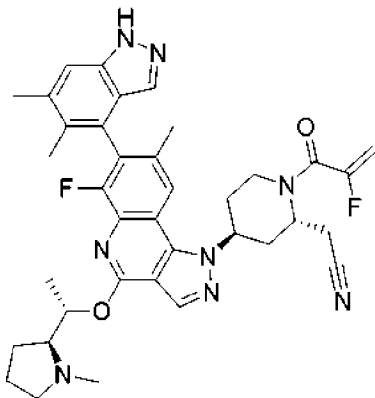
Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-

ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии).

Пример 67а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{43}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=681,3$; получено 681,4.

Пример 67b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{43}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=681,3$; получено 681,4.

Пример 68а и пример 68b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакирилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

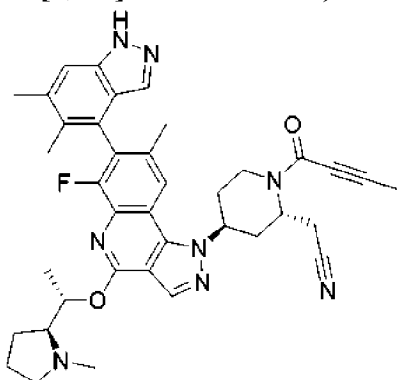


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 67а и примере 67b, стадия 3**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакириловой кислотой.

Пример 68а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=667,3$; получено 667,4.

Пример 68b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=667,3$; получено 667,4.

Пример 69а и пример 69b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



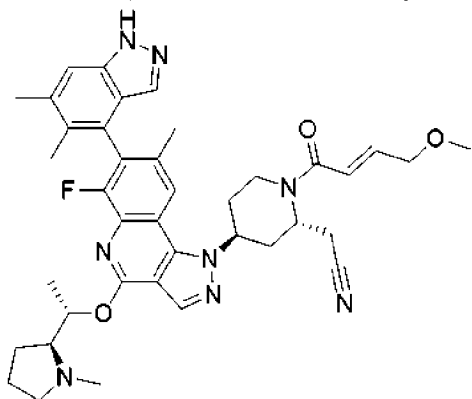
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 67а и примере 67b, стадия 3**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 69а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{42}FN_8O_2$

(M+H)⁺ m/z=661,3; получено 661,4.

Пример 69b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₈H₄₂FN₈O₂ (M+H)⁺ m/z=661,3; получено 661,4.

Пример 70a и пример 70b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

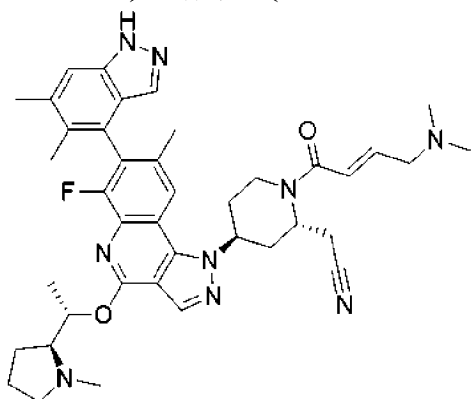


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 67a и примере 67b**, стадия 3, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 70a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₆FN₈O₃ (M+H)⁺ m/z=693,4; получено 693,5.

Пример 70b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₉H₄₆FN₈O₃ (M+H)⁺ m/z=693,4; получено 693,5.

Пример 71a и пример 71b. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



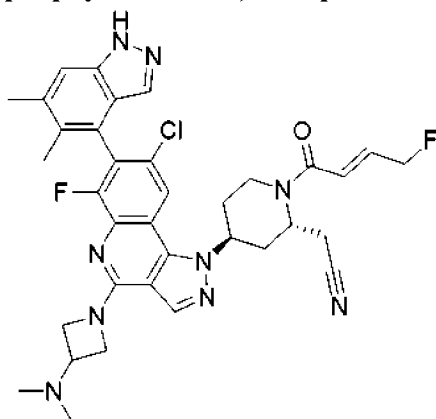
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 67a и примере 67b**, стадия 3, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

Пример 71a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₄₀H₄₉FN₉O₂ (M+H)⁺ m/z=706,4; получено 706,4.

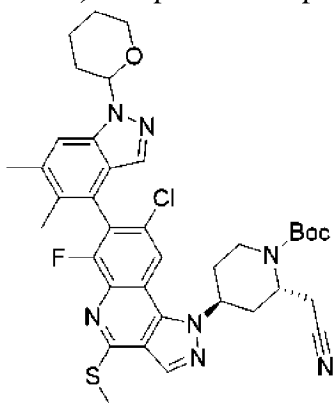
Пример 71b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₄₀H₄₉FN₉O₂

(M+H)⁺ m/z=706,4; получено 706,4.

Пример 72а и пример 72b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

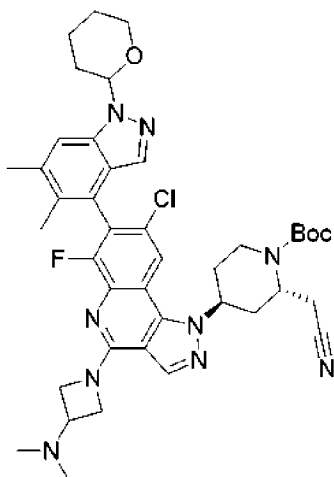


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



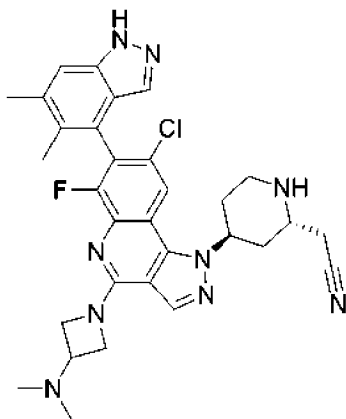
Сосуд для микроволновой обработки, заполненный трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (1,05 г, 1,846 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом (0,921 г, 2,58 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (0,320 г, 0,277 ммоль), карбонатом натрия (0,782 г, 7,38 ммоль) и 5 : 1 диоксаном : водой (12 мл) нагревали в атмосфере N₂ при 105°C в течение ночи. Смесь экстрагировали между солевым раствором/EtOAc, сушили над MgSO₄ и очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта (1,3 г, 98%). ЖХ-МС рассчитанный для C₃₇H₄₂ClFN₇O₃S (M+H)⁺: m/z=718,3; получено 718,4.

Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 21a** и **примере 21b**, **стадия 19**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{50}ClFN_9O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=770,4$; получено 770,5.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3a** и **примере 3b**, на **стадии 20**, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{31}H_{34}ClFN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=586,3$; получено 586,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{31}H_{34}ClFN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=586,3$;

получено 586,4.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

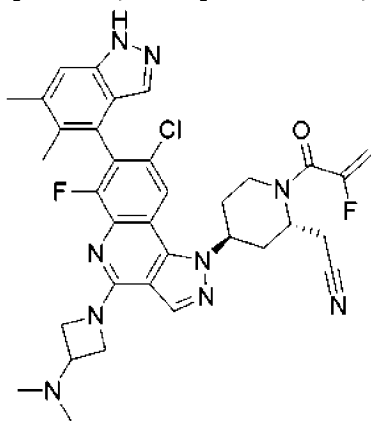
К раствору (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,951 мг, 9,14 мкмоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии) (6,2 мг, 7,62 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (3,8 мг, 9,90 мкмоль) и DIEA (6,7 мкл, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии).

Пример 72а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}ClF_2N_9O$ (M+H)⁺ m/z=672,3; получено 672,3.

Пример 72b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}ClF_2N_9O$ (M+H)⁺ m/z=672,3; получено 672,3.

Пример 73а и пример 73b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



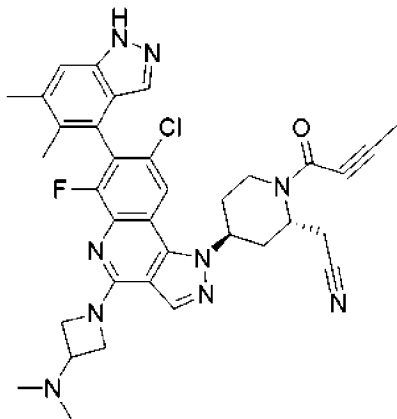
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 72а и примере 72b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакиловой кислотой.

Пример 73а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{35}ClF_2N_9O$ (M+H)⁺ m/z=658,3; получено 658,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,83-5,62 (м, 1H), 5,52-5,26 (м, 2H), 4,99 (с, 1H), 4,78-4,65 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,14-3,34 (м, 5H), 3,26 (м, 1H), 2,85 (с, 6H), 2,46 (с, 3H), 2,40-2,21 (м, 4H),

2,10 (с, 3H).

Пример 73b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{34}H_{35}ClF_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=658,3$; получено 658,4.

Пример 74a и пример 74b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

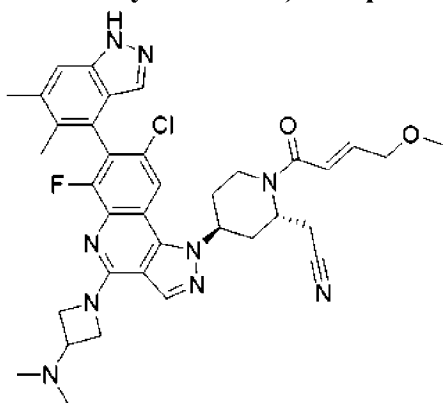


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 72a и примере 72b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 74a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{36}ClFN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=652,3$; получено 652,3.

Пример 74b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{36}ClFN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=652,3$; получено 652,3.

Пример 75a и пример 75b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



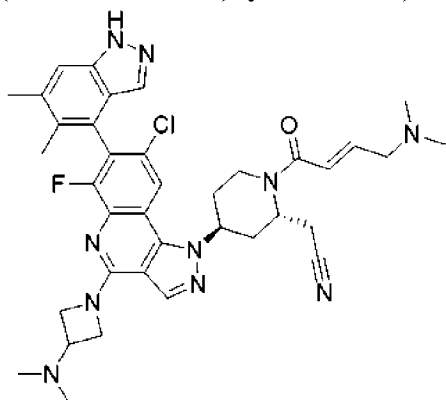
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 72a и примере 72b, стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 75a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{40}ClFN_9O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=684,3$; получено 684,3.

Пример 75b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{40}ClFN_9O_2$

(M+H)⁺ m/z=684,3; получено 684,3.

Пример 76а и пример 76b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

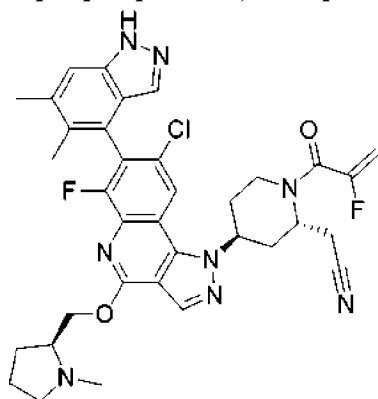


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 72а и примере 72b**, **стадия 4**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

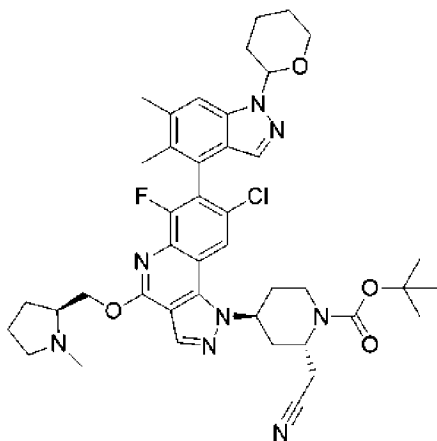
Пример 76а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для C₃₇H₄₃ClFN₁₀O (M+H)⁺ m/z=697,3; получено 697,4.

Пример 76b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для C₃₇H₄₃ClFN₁₀O (M+H)⁺ m/z=697,3; получено 697,4.

Пример 77а и пример 77b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

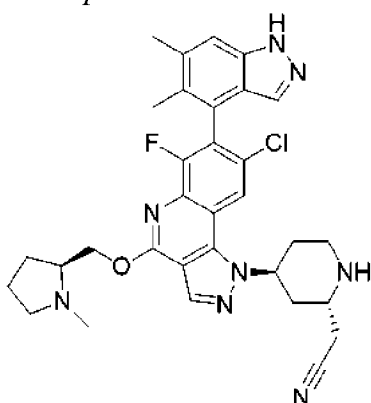


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-тиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 17а** и **примере 17b**, на **стадии 1**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{42}H_{51}ClFN_8O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=785,4$; получено 785,4.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **пример 3b**, на **стадии 20**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{35}ClFN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=601,3$; получено 601,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{35}ClFN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=601,3$; получено 601,4.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-

метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

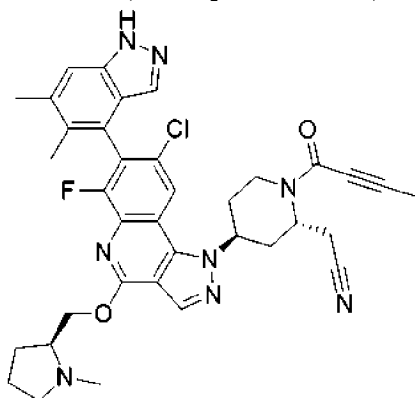
К раствору 2-фторакриловой кислоты (0,81 мг, 8,97 мкмоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии) (6,2 мг, 7,48 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли НАТУ (3,7 мг, 9,7 мкмоль) и DIEA (6,5 мкл, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии).

Пример 77а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{36}ClF_2N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=673,3; получено 673,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,76 (м, 1H), 5,37-5,28 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,85 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,70-3,52 (2H), 3,48 (м, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,39-2,27 (м, 5H), 2,11 (с, 3H), 2,05 (м, 3H).

Пример 77b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{36}ClF_2N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=673,3; получено 673,3.

Пример 78а и пример 78b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

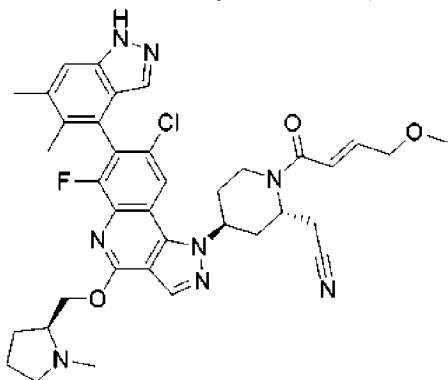


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 77а и примере 77b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 78а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{37}ClFN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=667,3; получено 667,3.

Пример 78b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{37}ClFN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=667,3; получено 667,3.

Пример 79а и пример 79b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

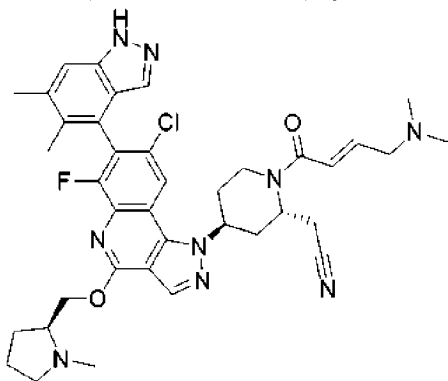


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 77а и примере 77b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 79а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}ClFN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=699,3; получено 699,3.

Пример 79b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{41}ClFN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=699,3; получено 699,3.

Пример 80а и пример 80b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

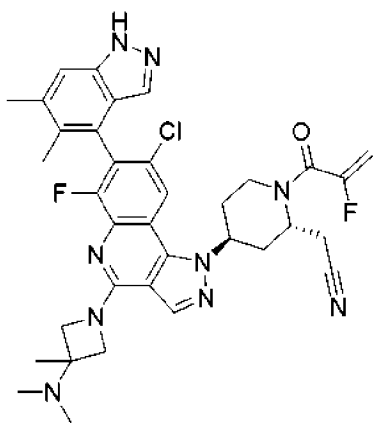


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 77а и пример 77b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

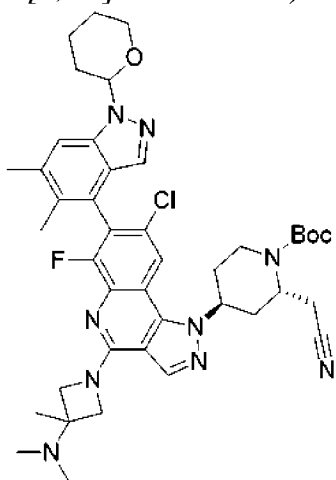
Пример 80а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{44}ClFN_9O_2$ (M+H)⁺ m/z=712,3; получено 712,4.

Пример 80b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{44}ClFN_9O_2$ (M+H)⁺ m/z=712,3; получено 712,4.

Пример 81а и пример 81b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

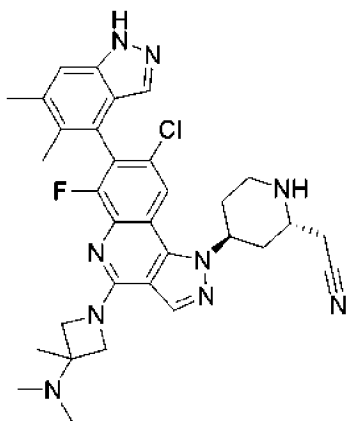


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 58a** и **примере 58b**, на стадии 1, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{42}H_{52}ClFN_9O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=784,4$; получено 784,5.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 3а** и **примере 3б**, на стадии **20**, с заменой трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{36}ClFN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=600,3$; получено 600,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{36}ClFN_9$ ($M+H$)⁺: $m/z=600,3$; получено 600,4.

Стадия 3. 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

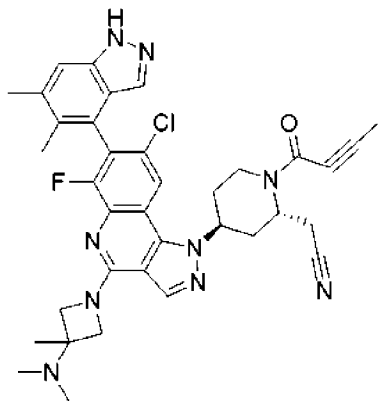
К раствору 2-фторакиловой кислоты (0,91 мг, 10,1 мкмоль) и 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 2, пик 2 из последней стадии) (7,0 мг, 8,5 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (4,0 мг, 10,6 мкмоль) и DIEA (5,9 мкл, 0,034 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1*N* HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали подобным способом с применением 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (диастереомер 1, пик 1 из последней стадии).

Пример 81а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}ClF_2N_9O$ ($M+H$)⁺ $m/z=672,3$; получено 672,4. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (с, 2*H*), 7,49 (с, 1*H*), 7,38 (с, 1*H*), 5,71 (м, 1*H*), 5,39 (м, 2*H*), 5,35-3,50 (м, 8*H*), 3,28 (м, 1*H*), 2,82 (с, 6*H*), 2,47 (с, 3*H*), 2,31 (м, 4*H*), 2,06 (с, 3*H*), 1,68 (с, 3*H*).

Пример 81b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{35}H_{37}ClF_2N_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=672,3$; получено 672,4.

Пример 82a и пример 82b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

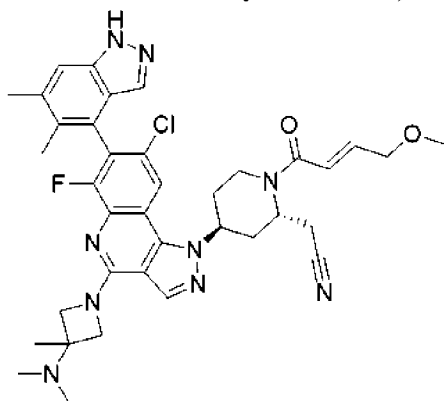


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 81a и примере 81b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты бут-2-иновой кислотой.

Пример 82a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{38}ClFN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=666,3$; получено 666,4.

Пример 82b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{38}ClFN_9O$ $(M+H)^+$ $m/z=666,3$; получено 666,4.

Пример 83a и пример 83b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

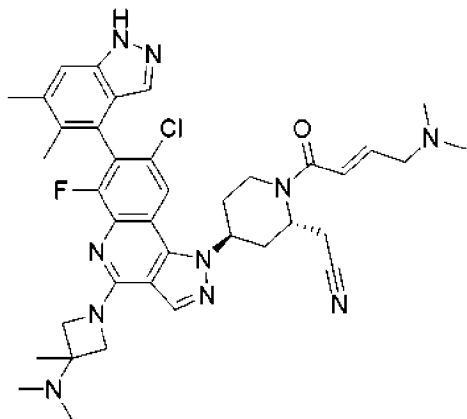


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 81a и примере 81b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой.

Пример 83a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}ClFN_9O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=698,3$; получено 698,4. 1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,35 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,78-6,71 (м, 2H), 5,68 (м, 1H), 5,27 (с, 0,5H), 4,89 (с, 0,5H), 4,68-4,20 (м, 5H), 4,10 (м, 2H), 3,71-3,44 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,47 (с, 3H), 2,27 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,18-2,13 (м, 1H), 1,68 (с, 3H).

Пример 83b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{37}H_{42}ClFN_9O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=698,3$; получено 698,4.

Пример 84a и пример 84b. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

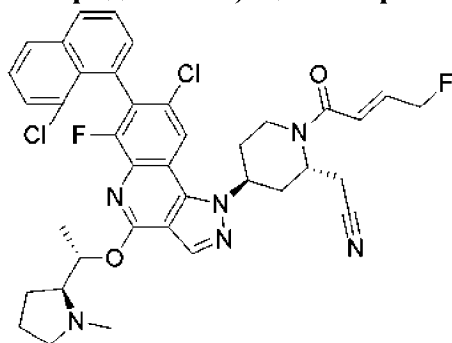


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 81a и примере 81b, стадия 3**, с заменой 2-фторакриловой кислоты (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом.

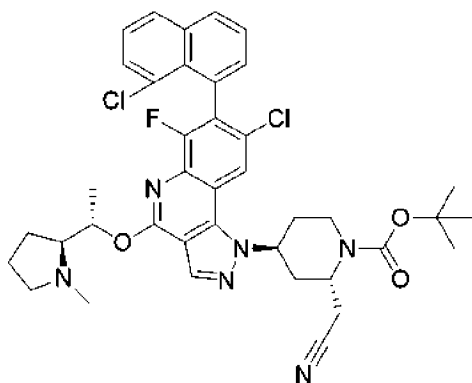
Пример 84a. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{45}ClFN_{10}O$ $(M+H)^+$ $m/z=711,3$; получено 711,4.

Пример 84b. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{45}ClFN_{10}O$ $(M+H)^+$ $m/z=711,3$; получено 711,4.

Пример 85. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

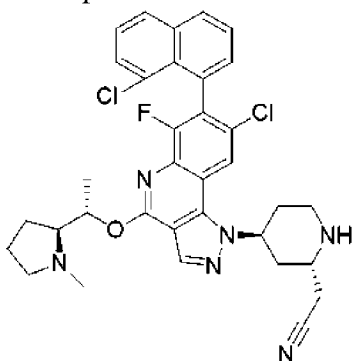


Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 67а** и **примере 67b**, на стадии 1, с заменой трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{42}Cl_2FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=731,3, 733,3; получено 731,4, 733,4.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



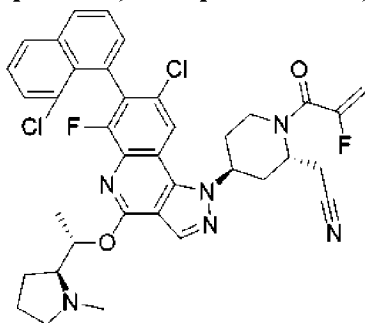
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 21а** и **примере 21b**, на стадии 4, с заменой трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{34}Cl_2FN_6O$ (M+H)⁺: m/z=631,2, 633,2; получено 631,3, 633,3.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

К раствору (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (1,2 мг, 0,011 ммоль) и 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (8,0 мг, 9,31 мкмоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (4,4 мг, 0,012 ммоль) и DIEA (8,2 мкл,

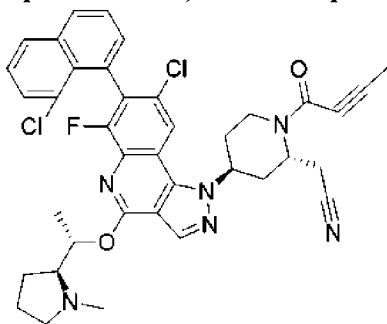
0,047 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (2,0 мг, 30%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{37}Cl_2F_2N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=717,2, 719,2; получено 717,2, 719,2.

Пример 86. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



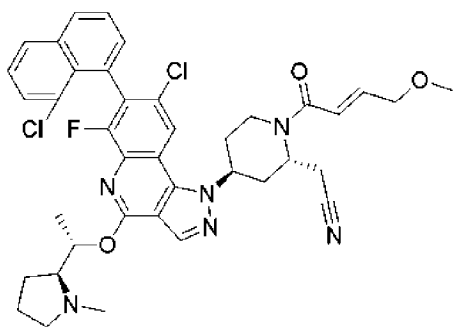
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 85, стадия 3**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты 2-фторакриловой кислотой. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{37}H_{35}Cl_2F_2N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=703,2, 705,2; получено 703,2, 705,2.

Пример 87. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



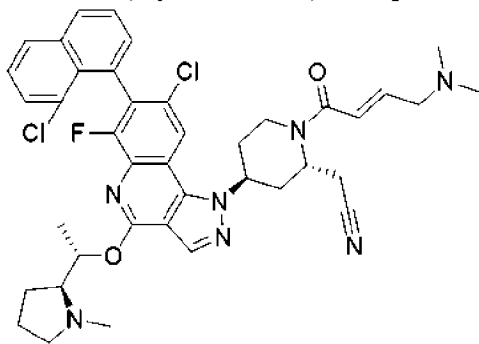
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 85, стадия 3**, с заменой (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{36}Cl_2FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=697,2, 699,2; получено 697,2, 699,2.

Пример 88. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



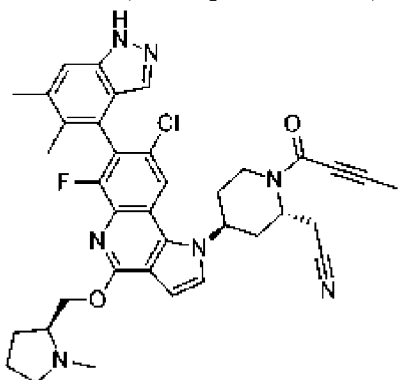
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 85, стадия 3**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислотой. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{40}Cl_2FN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=729,2$, $731,2$; получено $729,2$, $731,2$.

Пример 89. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 85, стадия 3**, с заменой (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлоридом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{43}Cl_2FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=742,3$, $744,3$; получено $742,3$, $744,3$.

Пример 90а и пример 90b. 2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 47а и примере 47b, стадия 9**, с заменой (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты бут-2-иновой кислотой

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{37}H_{38}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺:

$m/z=666,3$; получено 666,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{37}H_{38}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=666,3$; получено 666,4.

Пример А. Анализ GDP-GTP обмена.

Эффективность ингибитора приведенных в качестве примеров соединений определяли анализом обмена гуаниновых нуклеотидов на основе флуоресценции, при котором измеряли обмен bodipy-GDP (флуоресцентно меченый GDP) для GppNHp (негидролизуемый аналог GTP) для создания активного состояния KRAS в присутствии SOS1 (фактор обмена гуаниновых нуклеотидов). Ингибиторы последовательно разбавляли в ДМСО и объем 0,1 мкл переносили в лунки черных 384-луночных планшетов с низким объемом. Объем 5 мкл/лунка загруженного с bodipy KRAS G12C, разведенного до 5 нМ в буфере для анализа (25 мМ Hepes pH 7,5, 50 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂ и 0,01% Brij-35), добавляли в планшет и предварительно инкубировали с ингибитором в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Соответствующие контроли (фермент без ингибитора или с ингибитором G12C (AMG-510)) были включены в планшет. Обмен начинали добавлением объема 5 мкл/лунка, содержащего 1 мМ GppNHp и 300 нМ SOS1 в буфере для анализа. Реакционная концентрация 10 мкл/лунка загруженного с bodipy KRAS G12C, GppNHp и SOS1 составляла 2,5 нМ, 500 мкМ и 150 нМ, соответственно. Реакционные планшеты инкубировали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, времени, рассчитанного для полного обмена GDP-GTP при отсутствии ингибитора. Для мутантов KRAS G12D и G12V использовали аналогичные анализы обмена гуаниновых нуклеотидов с конечной концентрацией 2,5 нМ для загруженных с bodipy белков KRAS и с инкубацией в течение 4 часов и 3 часов после добавления смеси GppNHp-SOS1 для G12D и G12V, соответственно. Циклический пептид, описанный как селективно связывающий мутант G12D (Sakamoto et al., BBRC 484.3 (2017), 605-611), или внутренние соединения с подтвержденным связыванием использовали в качестве положительного контроля в планшетах для анализа. Интенсивность флуоресценции измеряли на планшете-ридере PheraStar (BMG Labtech) с возбуждением при 485 нм и испусканием при 520 нм.

Для анализа данных использовали или GraphPad prism, или XLfit. Значения IC₅₀ были получены путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению, дающему сигмоидальную кривую доза-ответ с переменным коэффициентом Хилла. Уравнение prism: $Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{угловой коэффициент Хилла}))}$; уравнение XLfit: $Y = (A + ((B - A) / (1 + ((X / C)^D))))$, где X представляет собой логарифм концентрации ингибитора, а Y представляет собой ответ.

Данные IC₅₀ анализа обмена KRAS_G12C и данные IC₅₀ анализа KRAS_G12C pERK представлены в таблице 1 ниже. Символ «†» означает IC₅₀ ≤ 100 нМ, «††» означает, что IC₅₀ > 100 нМ, но ≤ 1 мкМ; и «†††» означает, что IC₅₀ > 1 мкМ, но ≤ 5 мкМ. «НД» означает IC₅₀ нет данных.

Таблица 1

Пр. №	G12C_обмен	G12C_pERK
1	†	††
2	†	†
3a	†	†
3b	†	†
4a	†	†
4b	††	НД
5a	†	†
5b	††	НД
6a	†	†
6b	††	НД
7a	†	†
7b	††	НД
8a	†	†
8b	††	НД
9a	†	†
9b	††	НД
10a	†	†
10b	††	НД
11a	†	†
11b	††	НД
12a	†	†
12b	††	НД
13a	†	†
13b	††	НД
14a	†	†
14b	††	НД
15a	†	†
15b	††	НД
16a	†	†
16b	††	НД
17a	†	†
18a	†	†
18b	††	НД

19a	†	†
19b	††	НД
20a	†	†
20b	†	НД
21a	†	†
21b	†	†
22	†	†
23	†	†
24	†	†
25a	†	†
25b	†	†
26a	†	†
26b	†	†
27	†	†
28	†	†
47a	†	†
51a	†	†
52a	†	†
53a	†	†
54a	†	†
55b	†	†
56b	†	†
57b	†	†
58a	†	†
59a	†	†
60a	†	†
61a	†	†
62a	†	†
63	†	†
64a	†	†
65a	†	†
66a	†	†
67b	†	†
68b	†	†

69b	†	†
70b	†	†
71b	†	†
72a	†	†
73a	†	†
74a	†	†
75a	†	†
76a	†	†
77a	†	†
78a	†	†
79a	†	†
80a	†	†
81a	†	†
82a	†	†
83a	†	†
84a	†	†
85	†	†
86	†	†
87	†	†
88	†	†
89	†	†
90a	†	†

Данные IC₅₀ анализа обмена KRAS_G12D и G12V представлены в таблице 2 ниже. Символ «†» означает IC₅₀ ≤ 100 нМ, «††» означает IC₅₀ > 100 нМ, но ≤ 1 мкМ; и «†††» означает, что IC₅₀ > 1 мкМ, но ≤ 5 мкМ, «††††» означает, что IC₅₀ > 5 мкМ, но ≤ 10 мкМ. «НД» означает IC₅₀ нет данных.

Таблица 2

Пр. №	G12D_обмен	G12V_обмен
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	†
33	†	††
34	††	†††
35	†	††

36	†	††
37	†	††
38	†	††
39	†	†
40	††	†††
41	†	†
42	†	††
43	†	††
44	†	††
45	†	††
46	†	††
48	†	†
49	††	††
50	†	†

Пример В: Люминесцентный анализ жизнеспособности

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) культивировали в среде RPMI 1640, дополненную 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали (5×10^3 клеток/лунка/в 50 мкл) в черные, с прозрачным дном 96-луночные планшеты для культур тканей Greiner и культивировали всю ночь при 37°C, 5% CO₂. После культивирования в течение ночи в планшеты добавляли по 50 мкл на лунку последовательно разбавленных тестовых соединений (2х конечная концентрация) и инкубировали в течение 3 суток. В конце анализа добавляли 100 мкл/лунку реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию считывали через 15 минут с помощью TopCount (PerkinElmer). Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

Пример С: Клеточный анализ pERK HTRF

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAF-II (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) приобретали у ATCC и содержали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали по 5000 клеток на лунку (8 мкл) в 384-луночных с низким объемом, плоскодонных, обработанных культурой ткани белых планшетах Greiner и инкубировали всю ночь при 37°C, 5% CO₂. На следующее утро исходные растворы тестируемых соединений разводили в среде в 3-кратной конечной концентрации и 4 мкл добавляли в клетки. Планшет перемешивали осторожным вращением в течение 30 секунд (250 об/мин) при комнатной температуре. Клетки инкубировали с соединениями KRAS G12C и G12D в течение 4 часов или 2 часов,

соответственно, при 37°C, 5% CO₂.

4 мкл 4х буфера для лизиса с блокирующим реагентом (1:25) (Cisbio) добавляли в каждую лунку и планшеты осторожно вращали (300 об/мин) в течение 30 минут при комнатной температуре. 4 мкл на лунку Cisbio anti Phospho-ERK 1/2 d2 смешивали с криплатом анти-Phospho-ERK 1/2 (1:1) и добавляли в каждую лунку, смешивали вращением и инкубировали в течение ночи в темноте при комнатной температуре. Планшеты считывали на планшете-ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

Пример D: Анализ цельной крови pERK1/2 HTRF

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420) и HPAF-II (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали в 96-луночные планшеты для культуры ткани (Corning #3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 суток при 37°C, 5% CO₂, чтобы в начале анализа они составляли приблизительно 80% конфлюентности. Цельную кровь добавляли к 1 мкл точек соединений (приготовленных в ДМСО) в 96-луночных планшетах и осторожно перемешивали пипетированием, чтобы концентрация соединения в крови составляла 1х от желаемой концентрации. Среду аспирировали из клеток и добавляли 50 мкл на лунку цельной крови с соединением G12C или G12D и инкубировали в течение 4 или 2 часов, соответственно, при 37°C, 5% CO₂. После слива крови планшеты осторожно промывали дважды путем добавления PBS на боковую поверхность лунок и слива PBS с планшета на бумажное полотенце, постукивая по планшету для хорошего вытекания. Затем добавляли 50 мкл/лунка 1х буфера для лизиса #1 (Cisbio) с блокирующим реагентом (1:25) (Cisbio) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при встряхивании (250 об/мин). После лизиса 16 мкл лизата переносили в 384-луночный белый планшет Greiner малого объема с помощью Assist Plus (Integra Bioscience, NH). 4 мкл смеси 1:1 анти Phospho-ERK 1/2 d2 и криптата анти-Phospho-ERK 1/2 (Cisbio) добавляли в лунки с помощью Assist Plus и инкубировали при комнатной температуре в течение ночи в темноте. Планшеты считывали на планшете-ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

Пример E: Метод ИФА для активации Ras

В 96-луночном наборе ИФА для активации Ras (Cell Biolabs Inc; #STA441) использовали Raf1 RBD (связывающий домен Rho), связанный в 96-луночном планшете для селективного извлечения активной формы Ras из клеточных лизатов. Захваченный GTP-Ras затем обнаруживали с помощью антитела pan-Ras и вторичного антитела, конъюгированного с HRP.

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420) и HPAF-II (KRAS G12D;

ATCC® CRL-1997) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали в 96-луночные планшеты для культуры ткани (Corning #3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 суток при 37°C, 5% CO₂, чтобы в начале анализа они составляли приблизительно 80% конфлюентности. Клетки обрабатывали соединениями или в течение 2 часов, или всю ночь при 37°C, 5% CO₂. Во время сбора клетки промывали PBS, хорошо просушивали, а затем лизировали с помощью 50 мкл буфера для лизиса 1x (входит в набор) с добавлением ингибиторов протеаз и фосфатаз Halt (1:100) в течение 1 часа на льду.

Raf-1 RBD разводили 1:500 в растворе для разведения (входит в набор) и 100 мкл разведенного Raf-1 RBD добавляли в каждую лунку планшета для захвата Raf-1 RBD. Планшет накрывали пленкой для герметизации планшета и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 3 раза 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. 50 мкл образца лизата Ras (10-100 мкг) добавляли в каждую лунку в двух экземплярах. Контроль «без клеточного лизата» добавляли в пару лунок для определения фона. Во все лунки сразу же добавляли 50 мкл разбавителя для анализа, а планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 5 раз 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. 100 мкл разведенного антитела Anti-ran-Ras добавляли в каждую лунку, и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Пластины промывали 5 раз, как ранее. 100 мкл разведенного вторичного антитела, конъюгата HRP добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 5 раз, как ранее, и хорошо просушивали. 100 мкл хемилюминесцентного реагента (входит в набор) добавляли в каждую лунку, включая пустые лунки. Пластины инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут на орбитальном встряхивателе, после чего люминесценцию каждой микролунки считывали на планшетном люминометре. % ингибирования рассчитывали относительно контрольных лунок с ДМСО после вычитания из всех значений фонового уровня «контроля без лизата». Определение IC₅₀ проводили путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитора от логарифма концентрации ингибитора с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.

Пример F: Ингибирование путей RAS-RAF и PI3K-AKT

Клеточную эффективность соединений определяли путем измерения фосфорилирования KRAS нижестоящих эффекторов киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), AKT (также известной как протеинкиназа B, PKB) и нижестоящего субстрата S6 рибосомального белка.

Для измерения фосфорилированной киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), AKT и S6 рибосомального белка клетки (подробности относительно клеточных линий и типов полученных данных приведены в

таблице 4) высевали в течение ночи в 96-луночных обработанных планшетах Corning для тканевых культур в среде RPMI с 10% FBS при 4×10^4 клеток/лунка. На следующий день клетки инкубировали в присутствии или отсутствии диапазона концентраций тестируемых соединений в течение 4 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали буфером 1x (Cisbio) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. 10 мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и иммуноблот-анализу с использованием следующих антител: phospho-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (#9101L), total-ERK1/2 (#9102L), phospho-AKT-Ser473 (#4060L), phospho-p90RSK-Ser380 (#11989S) и phospho-S6 рибосомальный белок-Ser235/Ser236 (#2211S) были получены от Cell Signaling Technologies (Danvers, MA).

Таблица 4

Клеточная линия	Гистология	Изменение KRAS	Считывание данных
H358	Легкое	G12C	pERK, pAKT
MIA PaCa-2	Поджелудочная железа	G12C	pERK, pAKT
HPAF II	Поджелудочная железа	G12D	pERK, pAKT
SU.86.86	Поджелудочная железа	G12D	pERK, pAKT
PaTu 8988s	Поджелудочная железа	G12V	pERK, pAKT
H441	Легкое	G12V	pERK, pAKT

Пример G: Исследования эффективности *in vivo*

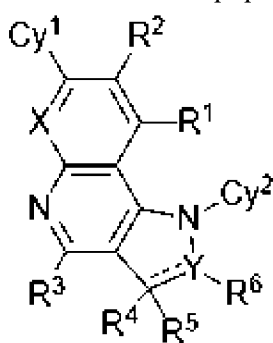
Клетки рака поджелудочной железы человека Mia-Paca-2 получали из Американской коллекции типовых культур и поддерживали в среде RPMI, дополненной 10% FBS. Для экспериментов по изучению эффективности 5×10^6 клеток Mia-Paca-2 инокулировали подкожно в правую заднюю фалангу 6-8-недельных голых мышей BALB/c (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA). Если объемы опухоли составляли приблизительно 150-250 мм³, мышей рандомизировали по объему опухоли и вводили соединения перорально. Объем опухоли рассчитывали по формуле $(L \times W^2)/2$, где L и W означают размеры в длину и ширину, соответственно. Ингибирование роста опухоли рассчитывали по формуле $(1 - (V_T/V_C)) \times 100$, где V_T представляет собой объем опухоли в группе лечения в последний день лечения, а V_C представляет собой объем опухоли в контрольной группе в последний день лечения. Двусторонний дисперсионный анализ с критерием множественных сравнений Даннета использовали для определения статистических различий между группами лечения (GraphPad Prism). Мышей держали по 10-12 животных на клетку и их обеспечивали питательными веществами и подвергали 12-часовому циклу свет/темнота. Мышей, объемы опухолей которых превышали предельные значения (10% от массы тела), подвергали гуманной эвтаназии путем ингаляции CO₂. Животных помещали в барьерное помещение, полностью аккредитованное Международной ассоциацией по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными. Все процедуры проводили в соответствии с Политикой государственной

службы США по уходу за людьми и использованием лабораторных животных, а также в соответствии с Руководством Комитета по уходу и использованию животных Incyte

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

каждый $\equiv$ независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR⁷;

Y представляет собой N или C;

R¹ выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} и BR^{h1}Rⁱ¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOR^{a2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} и BR^{h2}Rⁱ²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²²;

Cy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S

необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOR^{a3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $BR^{h3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR^6 выбран из $C=O$ и $C=S$; и

R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $BR^{h4}R^{i4}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $BR^{h5}R^{i5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N,

тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C , тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D , CN , NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOR^{a6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $BR^{h6}R^{i6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D , CN , NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOR^{a7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $BR^{h7}R^{i7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N , O и S ; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D ,

CN, NO₂, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, OC(O)R^{b10}, OC(O)NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(=NR^{e10})R^{b10}, C(=NOR^{a10})R^{b10}, C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, S(O)₂NR^{c10}R^{d10} и BR^{h10}Rⁱ¹⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} и BR^{h11}Rⁱ¹¹; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹²;

каждый R¹² независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} и BR^{h12}Rⁱ¹²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a20}, SR^{a20}, C(O)R^{b20}, C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(O)OR^{a20}, OC(O)R^{b20}, OC(O)NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(O)R^{b20}, NR^{c20}C(O)OR^{a20}, NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}, C(=NR^{e20})R^{b20}, C(=NOR^{a20})R^{b20}, C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}, NR^{c20}S(O)R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂R^{b20}, NR^{c20}S(O)₂NR^{c20}R^{d20}, S(O)R^{b20}, S(O)NR^{c20}R^{d20}, S(O)₂R^{b20}, S(O)₂NR^{c20}R^{d20} и BR^{h20}Rⁱ²⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃

алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ и $BR^{h21}R^{i21}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ и $BR^{h22}R^{i22}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ и $BR^{h23}R^{i23}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{24} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a24} , SR^{a24} , $C(O)R^{b24}$, $C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(O)OR^{a24}$, $OC(O)R^{b24}$, $OC(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(O)R^{b24}$, $NR^{c24}C(O)OR^{a24}$, $NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}S(O)R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)R^{b24}$, $S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)_2R^{b24}$, $S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$ и $BR^{h24}R^{i24}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}S(O)R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)R^{b30}$, $S(O)NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)_2R^{b30}$, $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$ и $BR^{h30}R^{i30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)R^{b31}$, $S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$, $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ и $BR^{h31}R^{i31}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{32} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ и $BR^{h32}R^{i32}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо

выбранными из R^g ;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , $C(O)R^{b50}$, $C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $C(O)OR^{a50}$, $OC(O)R^{b50}$, $OC(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}C(O)R^{b50}$, $NR^{c50}C(O)OR^{a50}$, $NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}S(O)R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)R^{b50}$, $S(O)NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)_2R^{b50}$, $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$ и $BR^{h50}R^{i50}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a51} , SR^{a51} , $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ и $BR^{h51}R^{i51}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a52} , SR^{a52} , $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ и $BR^{h52}R^{i52}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)R^{b60}$, $S(O)NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$, $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$ и $BR^{h60}R^{i60}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3}

алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a61} , SR^{a61} , $C(O)R^{b61}$, $C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $C(O)OR^{a61}$, $OC(O)R^{b61}$, $OC(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(O)R^{b61}$, $NR^{c61}C(O)OR^{a61}$, $NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}S(O)R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)R^{b61}$, $S(O)NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)_2R^{b61}$, $S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$ и $BR^{h61}R^{i61}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

каждый R^{62} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a62} , SR^{a62} , $C(O)R^{b62}$, $C(O)NR^{c62}R^{d62}$, $C(O)OR^{a62}$, $OC(O)R^{b62}$, $OC(O)NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}C(O)R^{b62}$, $NR^{c62}C(O)OR^{a62}$, $NR^{c62}C(O)NR^{c62}R^{d62}$, $NR^{c62}S(O)R^{b62}$, $NR^{c62}S(O)_2R^{b62}$, $NR^{c62}S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$, $S(O)R^{b62}$, $S(O)NR^{c62}R^{d62}$, $S(O)_2R^{b62}$, $S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$ и $BR^{h62}R^{i62}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{70} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a70} , SR^{a70} , $C(O)R^{b70}$, $C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $C(O)OR^{a70}$, $OC(O)R^{b70}$, $OC(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}C(O)R^{b70}$, $NR^{c70}C(O)OR^{a70}$, $NR^{c70}C(O)NR^{c70}R^{d70}$, $NR^{c70}S(O)R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2R^{b70}$, $NR^{c70}S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)R^{b70}$, $S(O)NR^{c70}R^{d70}$, $S(O)_2R^{b70}$, $S(O)_2NR^{c70}R^{d70}$ и $BR^{h70}R^{i70}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{71} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D,

CN, OR^{a71} , SR^{a71} , $C(O)R^{b71}$, $C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $C(O)OR^{a71}$, $OC(O)R^{b71}$, $OC(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}C(O)R^{b71}$, $NR^{c71}C(O)OR^{a71}$, $NR^{c71}C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}S(O)R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)R^{b71}$, $S(O)NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)_2R^{b71}$, $S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$ и $BR^{h71}R^{i71}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{72} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a72} , SR^{a72} , $C(O)R^{b72}$, $C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $C(O)OR^{a72}$, $OC(O)R^{b72}$, $OC(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(O)R^{b72}$, $NR^{c72}C(O)OR^{a72}$, $NR^{c72}C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}S(O)R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)_2R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)R^{b72}$, $S(O)NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)_2R^{b72}$, $S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$ и $BR^{h72}R^{i72}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h1} и R^{i1} , присоединенные к одному и тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную

гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h2} и R^{i2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h4} и R^{i4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h5} и R^{i5} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{e6} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h6} и R^{i6} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h6} и R^{i6} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{e7} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h7} и R^{i7} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную

гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e10} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h10} и R^{i10} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h10} и R^{i10} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h11} и R^{i11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a12} , R^{b12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h12} и R^{i12} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h12} и R^{i12} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e20} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h20} и R^{i20} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h20} и R^{i20} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h21} и R^{i21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h22} и R^{i22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{24} ;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h23} и R^{i23} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} и R^{d24} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h24} и R^{i24} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h24} и R^{i24} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{h30} и R^{i30} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h30} и R^{i30} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h31} и R^{i31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h32} и R^{i32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{h50} и R^{i50} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h50} и R^{i50} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a51} , R^{b51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-

7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{52} ;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h51} и R^{i51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a52} , R^{b52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h52} и R^{i52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{h60} и R^{i60} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h60} и R^{i60} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a61} , R^{b61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый

необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

или любые R^{c61} и R^{d61} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{62} ;

каждый R^{h61} и R^{i61} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h61} и R^{i61} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a62} , R^{b62} , R^{c62} и R^{d62} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c62} и R^{d62} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h62} и R^{i62} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h62} и R^{i62} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

или любые R^{c70} и R^{d70} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{71} ;

каждый R^{h70} и R^{i70} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h70} и R^{i70} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a71} , R^{b71} , R^{c71} и R^{d71} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-

7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

или любые R^{c71} и R^{d71} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{72} ;

каждый R^{h71} и R^{i71} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h71} и R^{i71} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a72} , R^{b72} , R^{c72} и R^{d72} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h72} и R^{i72} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h72} и R^{i72} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, амина, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокрбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокрбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокрбониламино;

при условии, что если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда Cy^1 является отличным от 3,5-диметилизоксазол-4-ила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $\equiv$ независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X представляет собой N или CR^7 ;

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ и $BR^{h1}R^{i1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ и $BR^{h2}R^{i2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NOR^{a3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $BR^{h3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый

необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой одинарную связь, а Y представляет собой C, тогда YR^6 выбран из $C=O$ и $C=S$; и

R^4 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $BR^{h4}R^{i4}$;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $BR^{h5}R^{i5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NOR^{a6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ и $BR^{h6}R^{i6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил-

C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOR^{a7})R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ и $BR^{h7}R^{i7}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(=NR^{e10})R^{b10}$, $C(=NOR^{a10})R^{b10}$, $C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ и $BR^{h10}R^{i10}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ и $BR^{h11}R^{i11}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a20} , SR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(=NR^{e20})R^{b20}$, $C(=NOR^{a20})R^{b20}$, $C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)R^{b20}$, $S(O)NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)_2R^{b20}$, $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$ и $BR^{h20}R^{i20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$ и $BR^{h21}R^{i21}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ и $BR^{h22}R^{i22}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D,

CN, OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ и $BR^{h23}R^{i23}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}S(O)R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)R^{b30}$, $S(O)NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)_2R^{b30}$, $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$ и $BR^{h30}R^{i30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)R^{b31}$, $S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$, $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$ и $BR^{h31}R^{i31}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{32} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$ и $BR^{h32}R^{i32}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , $C(O)R^{b50}$, $C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $C(O)OR^{a50}$, $OC(O)R^{b50}$, $OC(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}C(O)R^{b50}$, $NR^{c50}C(O)OR^{a50}$, $NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}S(O)R^{b50}$,

NR^{c50}S(O)₂R^{b50}, NR^{c50}S(O)₂NR^{c50}R^{d50}, S(O)R^{b50}, S(O)NR^{c50}R^{d50}, S(O)₂R^{b50}, S(O)₂NR^{c50}R^{d50} и BR^{h50}Rⁱ⁵⁰; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R⁵¹;

каждый R^{51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a51} , SR^{a51} , $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ и $BR^{h51}R^{i51}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)R^{b60}$, $S(O)NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$, $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$ и $BR^{h60}R^{i60}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a61}, SR^{a61}, C(O)R^{b61}, C(O)NR^{c61}R^{d61}, C(O)OR^{a61}, OC(O)R^{b61}, OC(O)NR^{c61}R^{d61}, NR^{c61}R^{d61}, NR^{c61}C(O)R^{b61}, NR^{c61}C(O)OR^{a61}, NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}, NR^{c61}S(O)R^{b61}, NR^{c61}S(O)₂R^{b61}, NR^{c61}S(O)₂NR^{c61}R^{d61}, S(O)R^{b61}, S(O)NR^{c61}R^{d61}, S(O)₂R^{b61}, S(O)₂NR^{c61}R^{d61} и BR^{h61}Rⁱ⁶¹.

каждый R⁷⁰ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, NO₂, OR^{a70}, SR^{a70}, C(O)R^{b70}, C(O)NR^{c70}R^{d70}, C(O)OR^{a70}, OC(O)R^{b70}, OC(O)NR^{c70}R^{d70}, NR^{c70}R^{d70}, NR^{c70}C(O)R^{b70}, NR^{c70}C(O)OR^{a70}, NR^{c70}C(O)NR^{c70}R^{d70}, NR^{c70}S(O)R^{b70}, NR^{c70}S(O)₂R^{b70}, NR^{c70}S(O)₂NR^{c70}R^{d70}, S(O)R^{b70}, S(O)NR^{c70}R^{d70}, S(O)₂R^{b70}, S(O)₂NR^{c70}R^{d70} и BR^{h70}Rⁱ⁷⁰;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h1} и R^{i1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h2} и R^{i2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h4} и R^{i4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10}

арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h5} и R^{i5} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{e6} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h6} и R^{i6} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h6} и R^{i6} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{70} ;

каждый R^{e7} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h7} и R^{i7} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e10} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{h10} и R^{i10} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h10} и R^{i10} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h11} и R^{i11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e20} независимо выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминсульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминоссульфонила;

каждый R^{h20} и R^{i20} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h20} и R^{i20} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h21} и R^{i21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

$_{10}$ арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{23} ;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h22} и R^{i22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h23} и R^{i23} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{h30} и R^{i30} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h30} и R^{i30} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила,

C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{32} ;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h31} и R^{i31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a32} , R^{b32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h32} и R^{i32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{51} ;

каждый R^{h50} и R^{i50} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h50} и R^{i50} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a51} , R^{b51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную

гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h51} и R^{i51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{h60} и R^{i60} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h60} и R^{i60} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a61} , R^{b61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c61} и R^{d61} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h61} и R^{i61} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h61} и R^{i61} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a70} , R^{b70} , R^{c70} и R^{d70} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

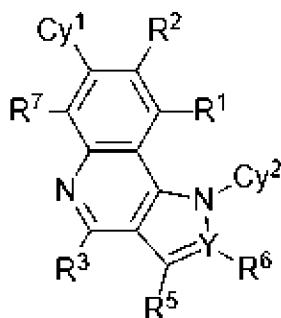
или любые R^{c70} и R^{d70} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{h70} и R^{i70} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси; или любые R^{h70} и R^{i70} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламино.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4

заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил-

C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ и $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

Su^2 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где 4-14-членный гетероциклоалкил и 5-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-10-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $OC(O)R^{b10}$, $OC(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$ и $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a20} , SR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $C(O)OR^{a20}$, $OC(O)R^{b20}$, $OC(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}C(O)R^{b20}$, $NR^{c20}C(O)OR^{a20}$, $NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$, $NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$, $NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$, $S(O)_2R^{b20}$ и $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$ и $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a30} , SR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $OC(O)R^{b30}$, $OC(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}C(O)R^{b30}$, $NR^{c30}C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$, $NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$, $S(O)_2R^{b30}$ и $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$ и $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a50} , SR^{a50} , $C(O)R^{b50}$, $C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $C(O)OR^{a50}$, $OC(O)R^{b50}$, $OC(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}C(O)R^{b50}$, $NR^{c50}C(O)OR^{a50}$, $NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$, $NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$, $NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$, $S(O)_2R^{b50}$ и $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a60} , SR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $OC(O)R^{b60}$, $OC(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, $NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$, $S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{i3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{i3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c7} и R^{d7} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c10} и R^{d10} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c20} и R^{d20} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила,

C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a22} , R^{b22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a50} , R^{b50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или C;

R^1 выбран из H, D и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a2} и $NR^{c2}R^{d2}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

Sy^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{j3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^4 и R^6 отсутствуют;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой C, тогда R^4 отсутствует; и

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Sy^2 выбран из 4-10-членного гетероциклоалкила; где 4-10-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN,

OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a22} и $NR^{c22}R^{d22}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10}

циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или любые R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^{a50} , R^{c50} и R^{d50} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c50} и R^{d50} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{a60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,

C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой N или C;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где C_{6-10} арил и 6-10-членного гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{i3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

если $R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, а Y представляет собой N, тогда R^6 отсутствует;

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN;

Su^2 выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a20} , $C(O)R^{b20}$, $C(O)NR^{c20}R^{d20}$ и $NR^{c20}R^{d20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{c3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{f3} и R^{j3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или любые R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a20} , R^{b20} , R^{c20} и R^{d20} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

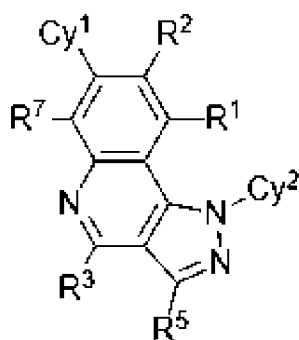
каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

или любые R^{c30} и R^{d30} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ; и

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

6. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, где

X представляет собой CR^7 ;

R^1 выбран из H;

R^2 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

Cy^1 представляет собой C_{10} арил; и где C_{10} арил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

$R^4R^5C \equiv YR^6$ представляет собой двойную связь, Y представляет собой N и R^4 и R^6 отсутствуют;

R^7 выбран из H или галогена;

Cy^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; где 4-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

каждый R^{10} независимо выбран из OR^{a10} ;

каждый R^{20} независимо выбран из $C(O)R^{b20}$;

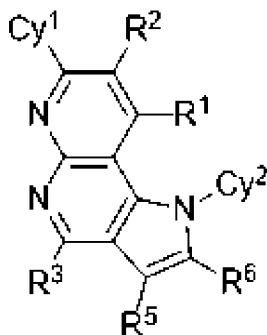
каждый R^{30} независимо выбран из $NR^{c30}R^{d30}$;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{b20} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{2-4} алкенил; и

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из C_{1-3} алкила.

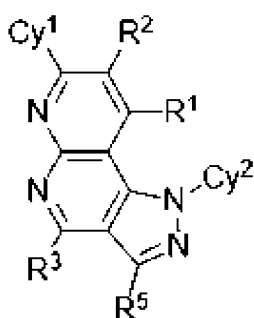
8. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемая соль.

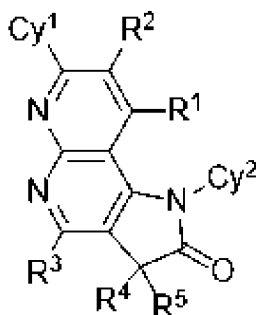
9. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль.

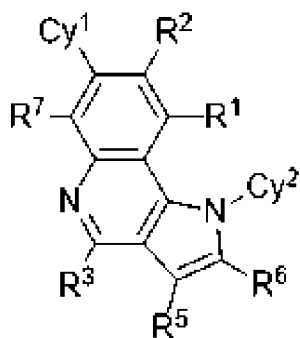
10. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль.

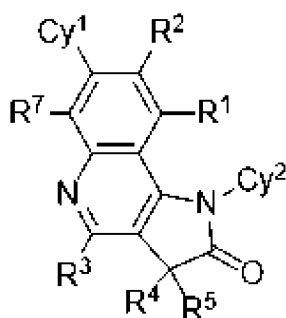
11. Соединение по любому из пп. 1-4, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI:



(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1 или п. 2, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VII:



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, где X представляет собой CR^7 .

14. Соединение по п. 1, где X представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 1, 13 и 14, где $\text{R}^4\text{R}^5\text{C} \equiv \text{YR}^6$ представляет собой двойную связь, Y представляет собой N и R^4 и R^6 отсутствуют.

16. Соединение по любому из пп. 1, 13 и 14, где $\text{R}^4\text{R}^5\text{C} \equiv \text{YR}^6$ представляет собой двойную связь, Y представляет собой C и R^4 отсутствует.

17. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 6-16, где R^1 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, OR^{a1} и $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^1 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 6-18, где R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

20. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 6-19, где каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена и CN.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^2 представляет собой галоген.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где Cy^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

23. Соединение по любому из пп. 1-22, где Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

24. Соединение по любому из пп. 1-22, где Cy^1 представляет собой 6-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

25. Соединение по любому из пп. 1-22, где R^{10} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10} .

26. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-25, где R^3 выбран из H, 4-10-членного

гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и OR^{f3} ; где указанный 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

27. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^3 выбран из H, 4-6-членного гетероциклоалкила и OR^{f3} ; где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; где указанный C_{1-6} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D и CN.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a5} , $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{50} .

31. Соединение по любому из пп. 1-30, где R^5 представляет собой H.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a50} и $NR^{c50}R^{d50}$.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, где R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

34. Соединение по любому из пп. 1-33, где каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, где R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, где R^7 представляет собой галоген.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, где Su^2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; где 4-6-гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O; и где 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{20} .

38. Соединение по любому из пп. 1-37, где Cy^2 выбран из

Cy^2 -a1,	Cy^2 -b1,	Cy^2 -c1,	Cy^2 -d1 и	Cy^2 -e;

где n представляет собой 0, 1 или 2.

39. Соединение по п. 38, где Cy^2 представляет собой Cy^2 -a1.

40. Соединение по п. 38, где Cy^2 представляет собой Cy^2 -e.

41. Соединение по любому из пп. 1-40, где каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN и $C(O)R^{b20}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

42. Соединение по любому из пп. 1-41, где каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a21} и $NR^{c21}R^{d21}$.

43. Соединение по любому из пп. 1-7, где соединение формулы I представляет собой

1-(4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-1-ил)-пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он; или

1-(4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по любому из пп. 1-7, где соединение формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4,4-дифторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(изохинолин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-6-фтор-7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

метил-3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пропаноата;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-пропил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(((S)-

1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-фенил-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-3-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(2-метилтиазол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила и

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по любому из пп. 1-7, где соединение формулы I выбрано из

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамид;

N-бензил-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-3-карбоксамид;

3-(1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-3-(гидроксиметил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида;

метил-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пропаноата;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-

1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

47. Способ ингибирования активности KRAS, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-45 или композиции по п. 46 с KRAS.

48. Способ по п. 47, при котором приведение в контакт включает введение соединения пациенту.

49. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или композиции по п. 46.

50. Способ по п. 49, при котором заболевание или расстройство представляет собой иммунологическое или воспалительное расстройство.

51. Способ по п. 50, при котором иммунологическое или воспалительное расстройство представляет собой ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, вызванный соматическими мутациями KRAS.

52. Способ лечения рака у пациента, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или композиции по п. 46.

53. Способ по п. 52, при котором рак выбран из карцином, гематологических видов рака, сарком и глиобластомы.

54. Способ по п. 53, при котором гематологический рак выбран из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, хронического и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы.

55. Способ по п. 53, при котором карцинома выбрана из карциномы

поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки и щитовидной железы.

56. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS с мутацией G12C, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или композиции по п. 46.

По доверенности