

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390614 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.21(22) Дата подачи заявки
2021.08.25

(51) Int. Cl. C07D 267/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) НИТРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, КОТОРОЕ ВЫПОЛНЯЕТ ФУНКЦИЮ ИНГИБИТОРА
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 1, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010871912.1; 202011129809.6;
202110167731.5

(32) 2020.08.26; 2020.10.21; 2021.02.07

(33) CN

(86) PCT/CN2021/114500

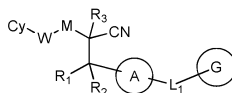
(87) WO 2022/042591 2022.03.03

(71) Заявитель:
ХАЙСКО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ПТЕ. ЛТД. (SG)

(72) Изобретатель:
Ли Яо, Ши Цзунцзюнь, Чжан Гобяо,
Чэнь Лэй, Ван Вэньцзин, Чжан Сяобо,
Чжэн Дэной, Сюй Бо, Лю Синь, Ван
Яцзюнь, Е Фэй, Тан Пинмин, Ни Цзя,
Чжан Чэнь, Янь Панкэ (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Раскрыто соединение, представляющее собой нитрильное производное, представленное формулой (I), его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где каждая группа определена в описании. Соединение обладает ингибирующей активностью в отношении дипептидилпептидазы 1 и может применяться для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, в том числе обструктивных заболеваний дыхательных путей, бронхоэктаза, муковисцидоза, астмы, эмфиземы, хронических обструктивных заболеваний легких.



A1

202390614

202390614

A1

НИТРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, КОТОРОЕ ВЫПОЛНЯЕТ ФУНКЦИЮ ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 1, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к нитрильному производному в качестве ингибитора дипептидилпептидазы 1, или к его стереоизомеру, дейтерированному продукту, сокристаллу, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, и к их применению в получении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного дипептидилпептидазой 1.

Уровень техники

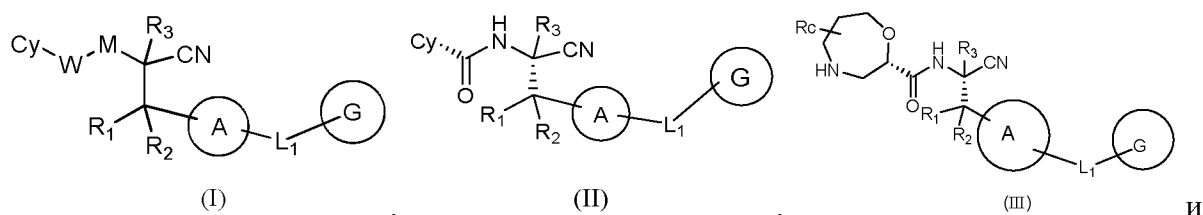
[0002] Дипептидилпептидаза 1 (DPP1), также известная как катепсин С, представляет собой лизосомальную цистеиновую протеазу, способную удалять дипептиды с amino-конца белкового субстрата. DPP1 была впервые обнаружена Гутманом и Фрутоном в 1948 г. (J Biol Chem, 174, 851-858). Однако cDNA дипептидилпептидазы 1 человека была впервые описана в 1995 г. (FEBS Lett, 369, 326-330). DPP1 является единственным членом семейства папаинов, который функционирует в виде тетрамера и состоит из четырех идентичных субъединиц. Каждая субъединица состоит из N-концевого фрагмента, тяжелой цепи и легкой цепи (J Biol Chem, 270, 21626-21631).

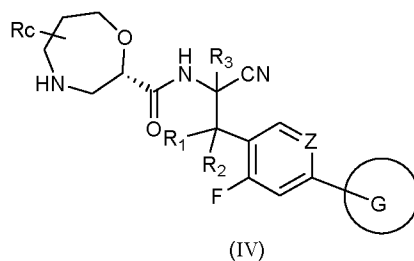
[0003] DPP1 высоко экспрессируется во многих тканях, таких как легкие, почки, печень и селезенка (Hoppe Seyler, Biol. Chem. 373:367-373, 1992). В соответствии с его ролью в активации сериновых протеаз в гемопоэтических стволовых клетках, DPP1 также относительно высоко экспрессируется в нейтрофилах, цитотоксических лимфоцитах, естественных клетках-киллерах, альвеолярных макрофагах и тучных клетках. Недавние данные указывают на то, что в дополнение к тому, что она представляет собой важный фермент в лизосомальной деградации белка, DPP1 также выполняет функцию ключевого фермента активации сериновой протеазы гранул в следующих клетках: цитотоксических Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах (гранзимы А и В; Proc. Nat. Acad. Sci 96:8627-8632, 1999), тучных клетках (химотрипсин и плазмин; J Biol. Chem. 276:18551-18556, 2001), и нейтрофилах (катепсин G, эластаза и протеиназа 3; J Clin. Invest. 109:363.371, 2002). После активации такие протеазы способны разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса, что приводит к повреждению тканей и хроническому воспалению. DPP1 считается важной терапевтической мишенью из-за ее центральной роли в активации таких протеаз (J Clin Invest, 2002, 109, 363-271; J Immunol, 2004, 173, 7277-7281).

[0004] Следовательно, ингибиторы катепсина С могут быть потенциально пригодными при лечении следующих заболеваний: воспалительных заболеваний с преобладанием нейтрофилов, таких как ревматоидный артрит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), эмфизема, астма, рассеянный склероз и муковисцидоз (Curr. Topics Med. Chem. 10: 708-716, 2010; Expert Opin. Ther. Patents 20:497-506, 2010). С учетом роли DPP1 в активации некоторых провоспалительных сериновых протеаз, соединения, ингибирующие активность DPP1 и дополнительно ингибирующие активность нисходящих сериновых протеаз, имеют надлежащие перспективы для клинического применения. В настоящее время в соответствующих патентах сообщается о синтезе ингибиторов DPP1. WO 2004/110988 относится к некоторым нитрильным производным и их применению в качестве ингибиторов DPP1. WO 2009/074829 относится к пептидилнитрилам и их применению в качестве ингибиторов DPP1. WO 2010/128324 относится к альфа-аминоамиднитрилу и его применению в качестве ингибитора DPP1. WO 2012/119941 относится к соединениям на основе пептидилнитрила и их применению в качестве ингибиторов DPP1. WO 2013/041497 относится к N-[1-циано-2-(фенил)этил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамиду и его применению в качестве ингибитора DPP1. WO 2001/096285 и WO 2003/048123 относятся к бета-аминоамиднитрилам, обладающим ингибирующей активностью в отношении цистеиновых протеаз. Однако до сих пор на рынке не было доступных ингибиторов DPP1, и, следовательно, до сих пор существует неудовлетворенная клиническая потребность в ингибиторах DPP1 с высокой ингибирующей активностью и низкой токсичностью.

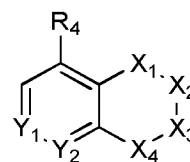
Сущность изобретения

[0005] В настоящем изобретении сначала предусматривается соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) с высокой активностью, высокой биологической доступностью, надлежащей фармакокинетикой и низкой токсичностью и побочными эффектами, или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль:

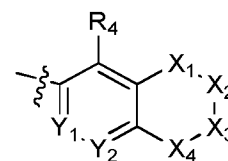




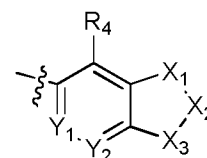
где кольцо G представляет собой 5-12-членное карбоциклическое кольцо, 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из



N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1) (I-1), L₁ присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца (например, атома углерода в 5-12-членном карбоциклическом кольце, атома углерода в кольце или гетероатома кольца в 5-12-членном моноциклическом гетероцикле и атома углерода в кольце или гетероатома кольца в конденсированном кольце формулы (I-1)), и карбоциклическое кольцо или моноциклический гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами R_G;



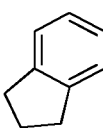
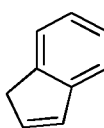
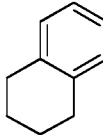
необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-11), и

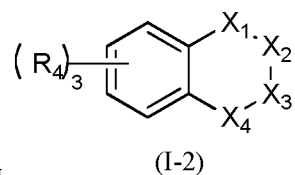
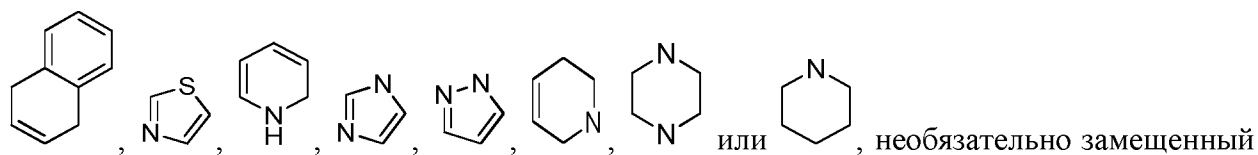


необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-12).

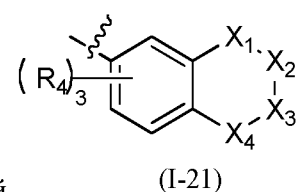
[0006] В некоторых вариантах осуществления кольцо G представляет собой 5-9-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1), необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-11), и необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-12).

[0007] В некоторых вариантах осуществления кольцо G представляет собой

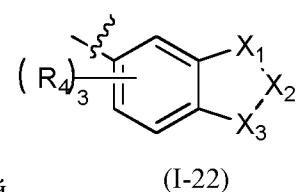
циклопентан, циклогексан, циклогептан, бензольное кольцо, , , ,



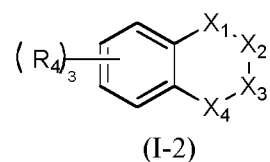
1-3 группами R_G , или кольцо G представляет собой



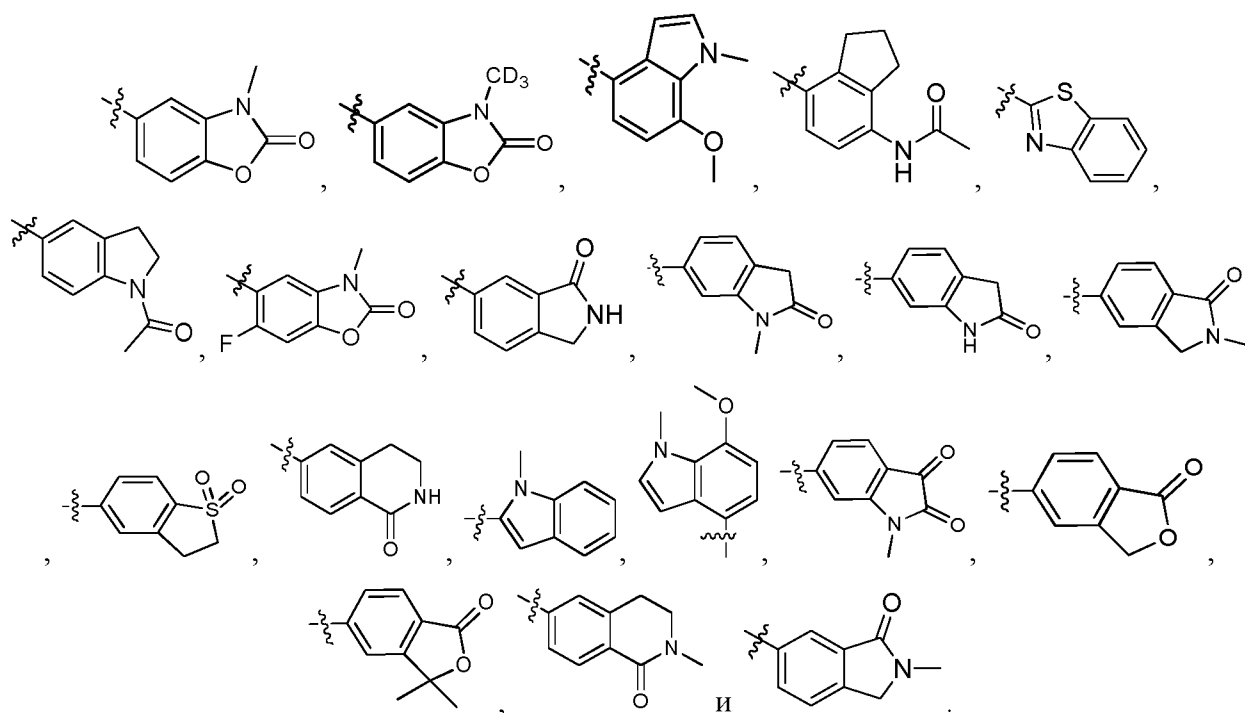
необязательно формула (I-2) характеризуется структурой



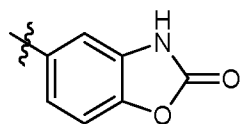
необязательно формула (I-2) характеризуется структурой



[0008] В некоторых вариантах осуществления (I-2) выбран из одной из следующих структур:



[0009] В некоторых вариантах осуществления кольцо G представляет собой



бензольное кольцо или , необязательно замещенное 1-2 группами R_G ;

каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF_5 , $=O$, галогена, циано, гидроксид, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-NHCOC_{3-6}$ циклоалкила, $-P(O)(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{3-6}$ циклоалкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, $-S(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S(O)_2NH_2$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксид- C_{1-4} алкила, $-CONH_2$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, гидроксид, $-COOH$, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила.

[0010] В некоторых вариантах осуществления каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF_5 , $=O$, галогена, циано, гидроксид, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-P(O)(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксид- C_{1-4} алкила, $-CONH_2$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, гидроксид, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из $=O$, галогена, циано, C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила.

[0011] В некоторых вариантах осуществления каждый R_G независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, SF_5 и CN; метил, этил и пропил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;

и Су представляет собой 5-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, $=O$, галогена, циано, гидроксид, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксид- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила, галоген- C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, -

$S(O)N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}\text{алкила}$ и $-S(O)_2N(C_{1-4}\text{алкил})_2$.

[0012] В некоторых конкретных вариантах осуществления Су представляет собой 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, $C_{1-4}\text{алкила}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкила}$, гидрокси- $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{3-6}\text{циклоалкокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксиалкила}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{2-6}\text{алкенила}$, $C_{2-6}\text{алкинила}$, $-NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-COC_{1-4}\text{алкила}$, $-COOC_{1-4}\text{алкила}$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}\text{алкила}$, $-CON(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-NHCOC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)_2C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}\text{алкила}$ и $-S(O)_2N(C_{1-4}\text{алкил})_2$.

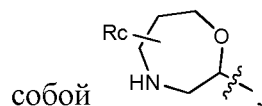
[0013] В некоторых конкретных вариантах осуществления Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, 7-10-членный спироциклический гетероцикл, 6-9-членный гетероцикл с кольцом с внутренним мостиком или 6-10-членный конденсированный гетероцикл, который содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и при этом Су необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, $C_{1-4}\text{алкила}$, галоген $C_{1-4}\text{алкила}$, гидрокси $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{3-6}\text{циклоалкокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксиалкила}$, галоген $C_{1-4}\text{алкокси}$, $-NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-COC_{1-4}\text{алкила}$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}\text{алкила}$, $-CON(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-NHCOC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)_2C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}\text{алкила}$ и $-S(O)_2N(C_{1-4}\text{алкил})_2$.

[0014] В некоторых конкретных вариантах осуществления Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, $C_{1-4}\text{алкила}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкила}$, гидрокси- $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{3-6}\text{циклоалкокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксиалкила}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкокси}$, $-NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-COC_{1-4}\text{алкила}$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}\text{алкила}$, $-CON(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-NHCOC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)_2C_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-S(O)N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}\text{алкила}$ и $-S(O)_2N(C_{1-4}\text{алкил})_2$.

[0015] В некоторых конкретных вариантах осуществления Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, $C_{1-4}\text{алкила}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{3-6}\text{циклоалкокси}$, галоген- $C_{1-4}\text{алкокси}$, $-NHC_{1-4}\text{алкила}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}\text{алкила}$, $-CON(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}\text{алкила}$.

4алкила и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$.

[0016] В некоторых конкретных вариантах осуществления Су представляет



где Rс представляет собой H, =O, галоген, циано, гидроксил, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкил, галоген-C₁₋₄алкил, гидрокси-C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₆алкоксиалкил или галоген-C₁₋₄алкокси.

[0017] В некоторых конкретных вариантах осуществления Rс представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкокси,

W представляет собой C(=O), C(=S), C(=N-R_W), S(=O) или S(=O)₂, и R_W представляет собой OH, CN или C₁₋₄алкил.

[0018] В некоторых конкретных вариантах осуществления W представляет собой C(=O),

M представляет собой NR_M или O, и R_M представляет собой H, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил.

[0019] В некоторых конкретных вариантах осуществления M представляет собой NH;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, которые выбраны из галогена, C₁₋₄алкила, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH; и необязательно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила.

[0020] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, и алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, циано, гидроксила, NH₂ и COOH;

и необязательно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH₂, COOH и C₁₋₄алкила.

[0021] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, и алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

и необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$ и C_{1-4} алкила.

[0022] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и метил, этил, метокси или этокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из F, Cl, Br, циано, гидроксила и NH_2 ;

и L_1 представляет собой связь, C_{1-3} алкилен, $-NH-$, $-N(C_{1-4}алкил)-$, $-O-$, $-S-$, C_{2-6} алкенилен, C_{2-6} алкинилен, $-CO-$ или $-CONH-$, где алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$.

[0023] В некоторых конкретных вариантах осуществления L_1 представляет собой связь, C_{1-3} алкилен, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, C_{2-6} алкенилен, C_{2-6} алкинилен или $-CO-$, и алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила и NH_2 .

[0024] В некоторых конкретных вариантах осуществления L_1 представляет собой связь, и

каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбран из CR_4 или N.

[0025] В некоторых конкретных вариантах осуществления Y_1 и Y_2 представляют собой CH ;

каждый R_4 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-NHC_{1-4}алкила$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-COOH$, $-COC_{1-4}алкила$, $-COOC_{1-4}алкила$, $-CONHC_{1-4}алкила$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCOC_{1-4}алкила$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_4 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$.

[0026] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый R_4 независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила и NH_2 , где алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил в случае R_4 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,

циано, гидроксила, NH_2 и COOH .

[0027] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_4 представляет собой H;

каждый из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо выбран из связи, NR_5 , O, CR_6R_7 , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом не более чем один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой связь;

каждый R_5 независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, $-\text{COC}_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила; и алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и COOH .

[0028] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый R_5 независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, $-\text{COC}_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$.

[0029] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_5 представляет собой метил;

каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=\text{O}$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

и необязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-12} карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где карбоциклическое кольцо или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=\text{O}$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

[0030] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и COOH ;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

и обязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и циклоалкил или гетероцикл обязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксильной, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

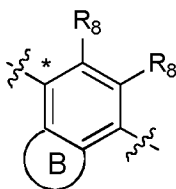
[0031] В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где алкил и алкокси обязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксильной, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

и Z представляет собой CH или N.

[0032] Соединения формулы (I)-(III) должны соответствовать одному из условий (1) – (4):



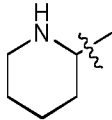
(1) A представляет собой , шестичленный гетероарил или 5-10-членный неароматический гетероцикл, при этом гетероарил и неароматический гетероцикл содержат 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и A обязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

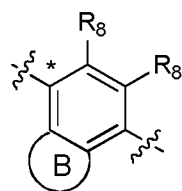
кольцо B представляет собой C_{3-12} карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O;

каждый R_8 независимо выбран из H, $=O$, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксильной, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил)₂, $-COOH$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил)₂, $-NHCOC_{1-4}$ алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные,

алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

и Су не является замещенным или незамещенным  ;

в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой



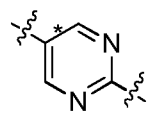
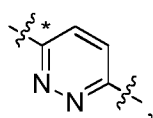
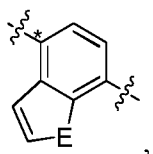
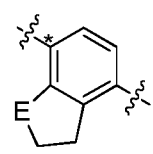
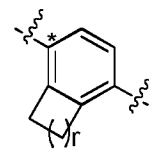
, шестичленный гетероарил или 5-7-членный неароматический моноциклический гетероцикл, при этом гетероарил и неароматический моноциклический гетероцикл содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

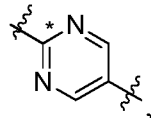
кольцо В представляет собой C_{4-6} карбоциклическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O;

и каждый R_8 независимо выбран из H, $=O$, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила, и при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

в других конкретных вариантах осуществления А представляет собой



или



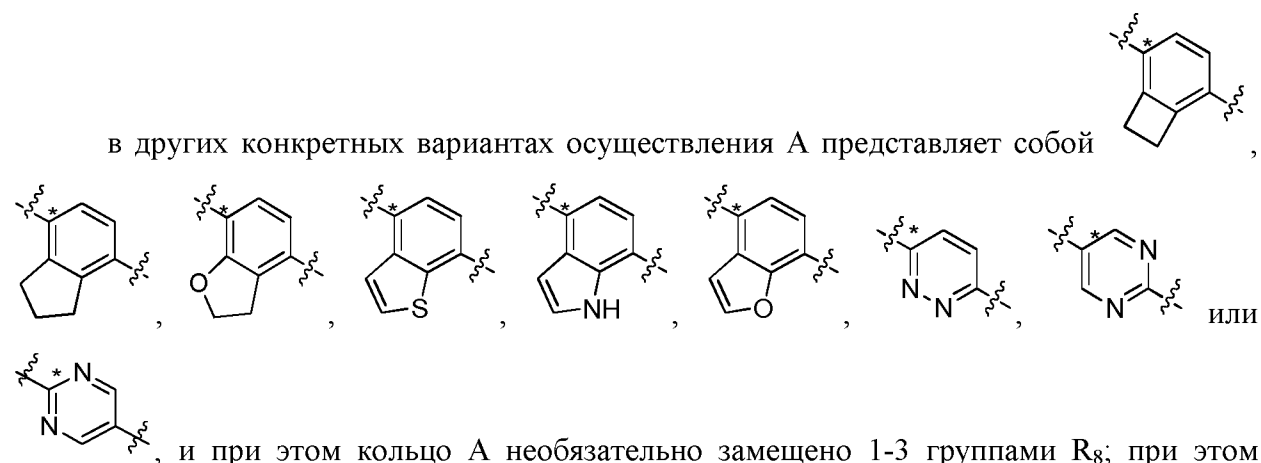
необязательно замещено 1-3 группами R_8 ;

каждый R_8 независимо выбран из галогена, $=O$, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

g представляет собой целое число от 1 до 3;

и E выбран из NH, S и O;



и при этом кольцо А необязательно замещено 1-3 группами R_8 ; при этом заместитель расположен в любом замещаемом положении в кольце А, в том числе в любом заменяемом положении при атоме углерода бензольного кольца и при атоме углерода или гетероатоме кольца, конденсированного с бензольным кольцом;

каждый R_8 независимо выбран из галогена, $=O$, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила; и

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

или

(2) А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

каждый R_8 независимо выбран из H, $=O$, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-COOH$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

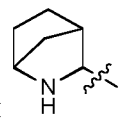


в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

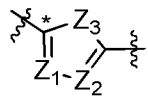
каждый R_8 независимо выбран из H, $=O$, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и -

COOH;

и Су не является замещенным или незамещенным



в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой



, и А необязательно замещен 1-3 группами R₈;

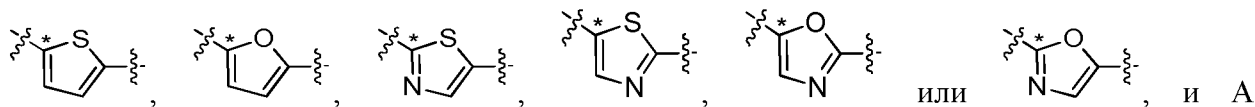
каждый R₈ независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила;

каждый из Z₁ и Z₂ независимо представляет собой CH или N;

Z₃ представляет собой S, O или NH;

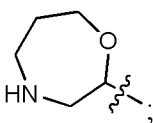
* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой



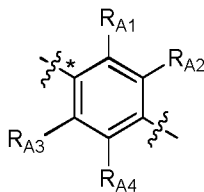
необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила;

Су представляет собой



* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

или



(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

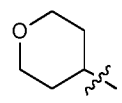
каждый из R_{A1}, R_{A2}, R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R₈ и при этом R_{A1}, R_{A2}, R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, циано, гидроксила, NH₂, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COOH, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R₈ необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -

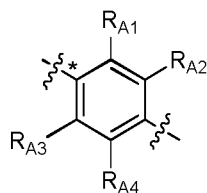
COOH;

Су представляет собой 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксид-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₆алкоксиалкила, галоген-C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁₋₄алкила и -S(O)₂N(C₁₋₄алкил)₂;

и Су не является замещенным или незамещенным



в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой



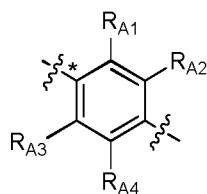
, где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из RA₁, RA₂, RA₃ и RA₄ независимо представляет собой R₈ и при этом RA₁, RA₂, RA₃ и RA₄ одновременно не представляют собой H;

каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, циано, гидроксид, -COOH, NH₂ и C₃₋₆циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксид, NH₂ и -COOH;

и Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксид, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксид-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₆алкоксиалкила, галоген-C₁₋₄алкокси, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁₋₄алкила и -S(O)₂N(C₁₋₄алкил)₂;

в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой



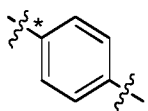
, где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

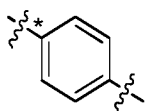
каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

каждый R_8 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;



или

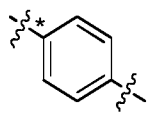


(4) A представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, которые выбраны из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H;

и необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых конкретных вариантах осуществления A представляет собой

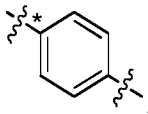


, где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

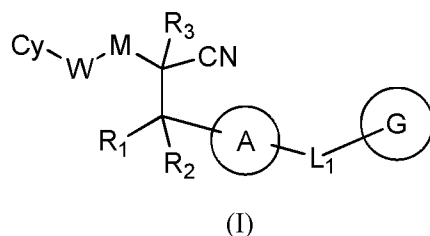
в некоторых конкретных вариантах осуществления А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

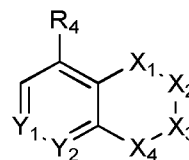
необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$.

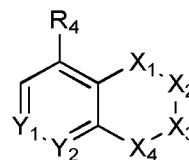
[0033] В настоящем изобретении “” указывает место соединения.

[0034] Более конкретно, в качестве первого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль:

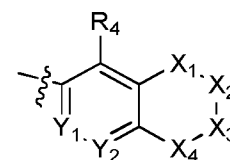


где кольцо G представляет собой 5-12-членное карбоциклическое кольцо, 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из

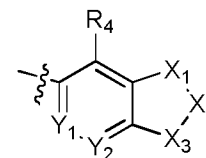


N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1) , L_1 присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца (например, атома углерода в 5-12-членном карбоциклическом кольце, атома углерода в кольце или гетероатома кольца в 5-12-членном моноциклическом гетероцикле и атома углерода в кольце или гетероатома кольца в конденсированном кольце формулы (I-1)), и карбоциклическое кольцо или моноциклический гетероцикл необязательно замещены 1-3

группами R_G;



необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-11), и



необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-12);

каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF₅, =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилокси, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CONHC₃₋₆циклоалкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -NHCOC₃₋₆циклоалкила, -P(O)(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₃₋₆циклоалкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксид-C₁₋₄алкила, -CONH₂, NH₂, C₁₋₆алкокси, гидроксид, -COOH, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из =O, галогена, циано, C₁₋₄алкила и галоген-C₁₋₄алкила;

Су представляет собой 5-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, =O, галогена, циано, гидроксид, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксид-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилокси, C₁₋₆алкоксиалкила, галоген-C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁₋₄алкила и -S(O)₂N(C₁₋₄алкил)₂;

W представляет собой C(=O), C(=S), C(=N-R_W), S(=O) или S(=O)₂;

M представляет собой NR_M или O;

R_W представляет собой OH, CN или C₁₋₄алкил;

R_M представляет собой H, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋

4алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, которые выбраны из галогена, C₁₋₄алкила, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;

необязательно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила;

L₁ представляет собой связь, C₁₋₃алкилен, -NH-, -N(C₁₋₄алкил)-, -O-, -S-, C₂₋₆алкенилен, C₂₋₆алкинилен, -CO- или -CONH-, и при этом алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;

каждый из Y₁ и Y₂ независимо выбран из CR₄ и N;

каждый R₄ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, циано, гидроксила, NH₂, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COOH, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R₄ необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH.

каждый из X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо выбран из связи, NR₅, O, CR₆R₇, S, S(O) и S(O)₂, и при этом не более чем один из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой связь;

каждый R₅ независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -COC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила, где алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и COOH;

каждый из R₆ и R₇ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, циано, гидроксила, NH₂, -COOH и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;

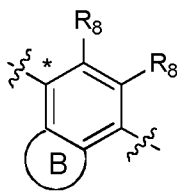
необязательно R₆ и R₇ образуют =O;

необязательно два R₅ при смежных атомах кольца, два R₆ при смежных атомах кольца или R₅ и R₆ при смежных атомах кольца в X₁, X₂, X₃ и X₄ вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют двойную связь;

необязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-12} карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где карбоциклическое кольцо или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , -COOH, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила,

при условии, что:

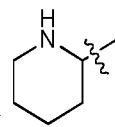


(1) А представляет собой , шестичленный гетероарил или 5-10-членный неароматический гетероцикл, и А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

кольцо В представляет собой C_{3-12} -карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и карбоциклическое кольцо или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , -COOH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, - SC_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, - SC_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , - NHC_{1-4} алкила, - $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, -COOH, - COC_{1-4} алкила, - $COOC_{1-4}$ алкила, - $CONHC_{1-4}$ алкила, - $CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, - $NHCOC_{1-4}$ алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и -COOH;

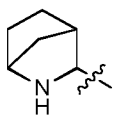


и Су не является замещенным или незамещенным ;
или

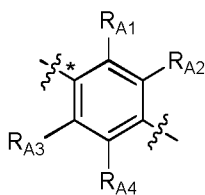
(2) А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

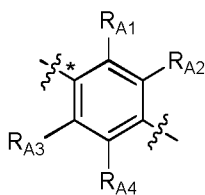
каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, - SC_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила,

NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CONHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

и Су не является замещенным или незамещенным ;

или



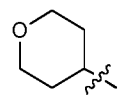
(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

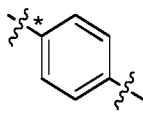
каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-\text{SC}_{1-4}\text{алкила}$, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CONHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

Су представляет собой 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила, галоген- C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

и Су не является замещенным или незамещенным
или

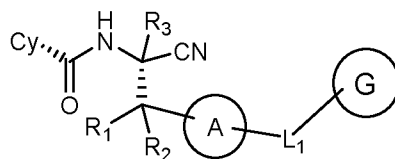


(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$, и при этом R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

[0035] В качестве второго технического решения настоящего изобретения, в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (II):

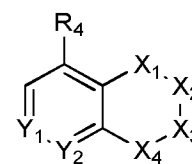


(II) ; и

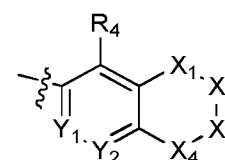
каждая группа описана в первом техническом решении.

[0036] В качестве третьего технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (II) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

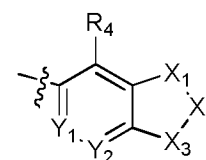
кольцо G представляет собой 5-9-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые



выбраны из N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1) (I-1), L_1 присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца, и при этом моноциклическое карбоциклическое кольцо или моноциклический гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами R_G ;



необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-11), и



необязательно формула (I-1) характеризуется структурой (I-12);

каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF_5 , $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-NHCOC_{3-6}$ циклоалкила, $-P(O)(C_{1-4}алкил)_2$, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{3-6}$ циклоалкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, $-S(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, $-S(O)_2NH_2$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксид- C_{1-4} алкила, $-CONH_2$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, гидроксид, $-COOH$, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из $=O$, галогена, циано, C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила;

Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, 7-10-членный спироциклический гетероцикл, 6-9-членный гетероцикл с кольцом с внутренним мостиком или 6-10-членный конденсированный гетероцикл, который содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и при этом Су необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксид, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксид- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила,

галоген- C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, $-S(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}$ алкила и $-S(O)_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$ и C_{1-4} алкила;

каждый R_4 независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила и NH_2 ; при этом алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил в случае R_4 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

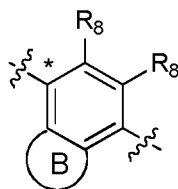
каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила, и где алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

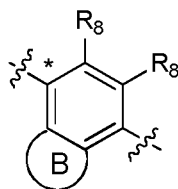
необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

и необязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила,

при условии, что:

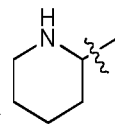


(1) А представляет собой , шестичленный гетероарил или 5-7-членный неароматический моноциклический гетероцикл, при этом гетероарил и неароматический моноциклический гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и А необязательно замещен 1-3 группами R₈;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

кольцо В представляет собой C₄₋₆карбоциклическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкила;

каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, циано, гидроксила, -COOH, NH₂ и C₃₋₆циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;

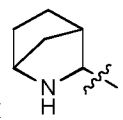


и Су не является замещенным или незамещенным

или

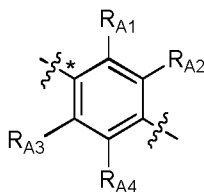
(2) А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом А необязательно замещен 1-3 группами R₈;

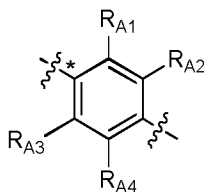
каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, циано, гидроксила, -COOH, NH₂ и C₃₋₆циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;



и Су не является замещенным или незамещенным

или



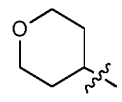
(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

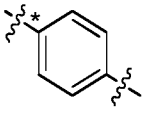
каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила, галоген- C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, $-S(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}$ алкила и $-S(O)_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

и Су не является замещенным или незамещенным
или



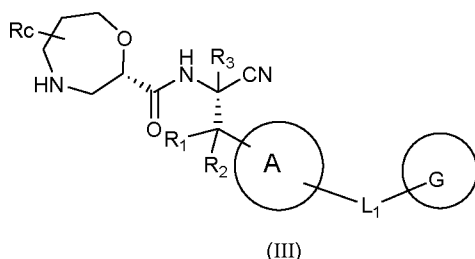
(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

неопределенные группы описаны во втором техническом решении.

[0037] В качестве четвертого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение дополнительно характеризуется структурой формулы (III):



где Rc представляет собой H, =O, галоген, циано, гидроксил, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкил, галоген-C₁₋₄алкил, гидрокси-C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₆алкоксиалкил или галоген-C₁₋₄алкокси;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкокси, и при этом алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, циано, гидроксила, NH₂ и COOH;

необязательно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH₂, COOH и C₁₋₄алкила;

L₁ представляет собой связь, C₁₋₃алкилен, -NH-, -O-, -S-, C₂₋₆алкенилен, C₂₋₆алкинилен или -CO-, и при этом алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила и NH₂;

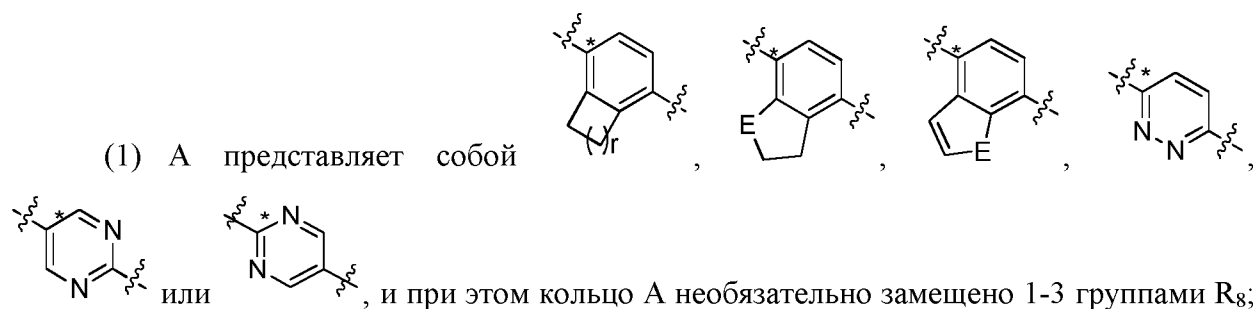
каждый R₅ независимо выбран из H, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и COOH;

каждый из R₆ и R₇ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкокси, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и COOH;

необязательно R₆ и R₇ образуют =O; и

необязательно два R₅ при смежных атомах кольца, два R₆ при смежных атомах кольца или R₅ и R₆ при смежных атомах кольца в X₁, X₂, X₃ и X₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь,

при условии, что:



, и при этом кольцо А необязательно замещено 1-3 группами R_8 ; при этом заместитель расположен в любом замещаемом положении в кольце А, в том числе в любом заменяемом положении при атоме углерода бензольного кольца и при атоме углерода или гетероатоме кольца, конденсированного с бензольным кольцом;

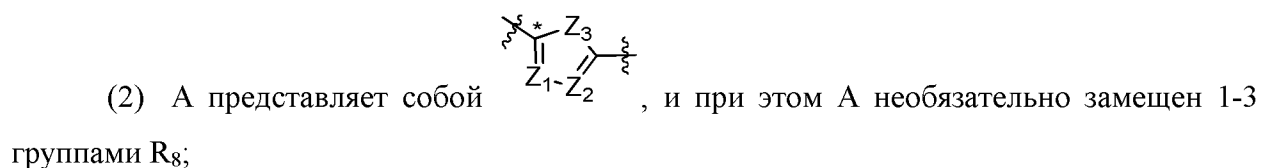
каждый R_8 независимо выбран из галогена, $=O$, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

r представляет собой целое число от 1 до 3;

и E выбран из NH, S и O;

или



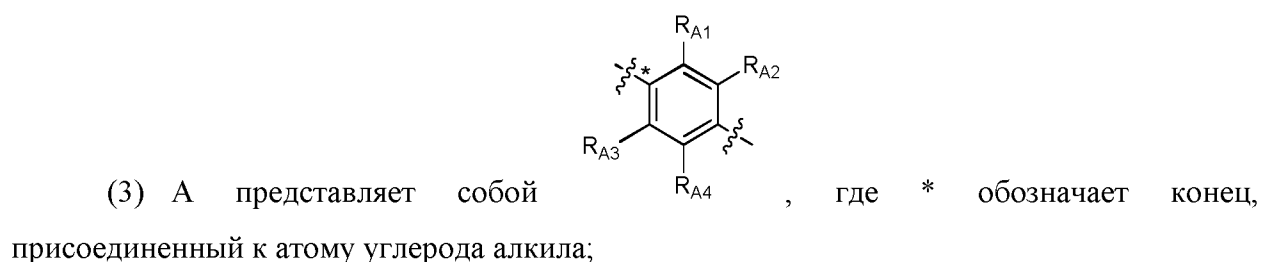
каждый R_8 независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо представляет собой CH или N;

Z_3 представляет собой S, O или NH;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

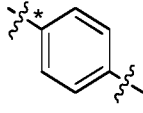
или



каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

и каждый R_8 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

или

(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

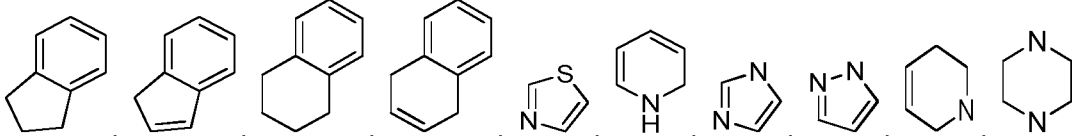
каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H;

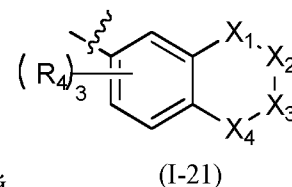
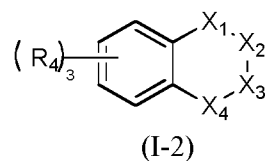
необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$; и

неопределенные группы описаны в третьем техническом решении.

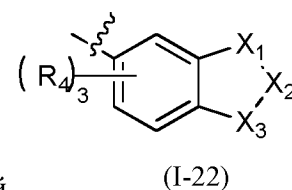
[0038] В качестве пятого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (III) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой циклопентан, циклогексан, циклогептан, бензольное

кольцо, , или , необязательно замещенный 1-3 группами R_G , или кольцо G представляет собой



необязательно формула (I-2) характеризуется структурой

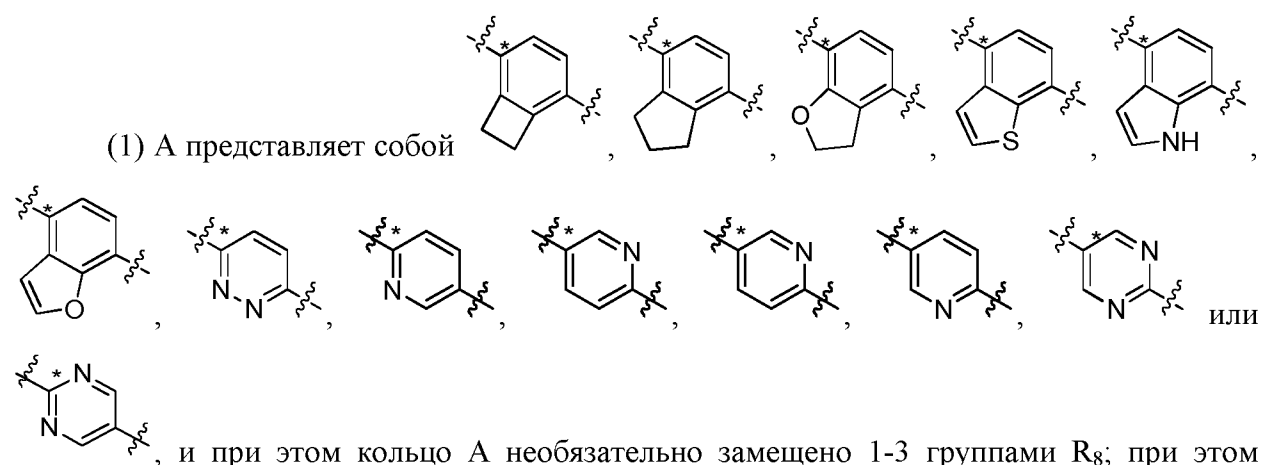


необязательно формула (I-2) характеризуется структурой

L_1 присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца,

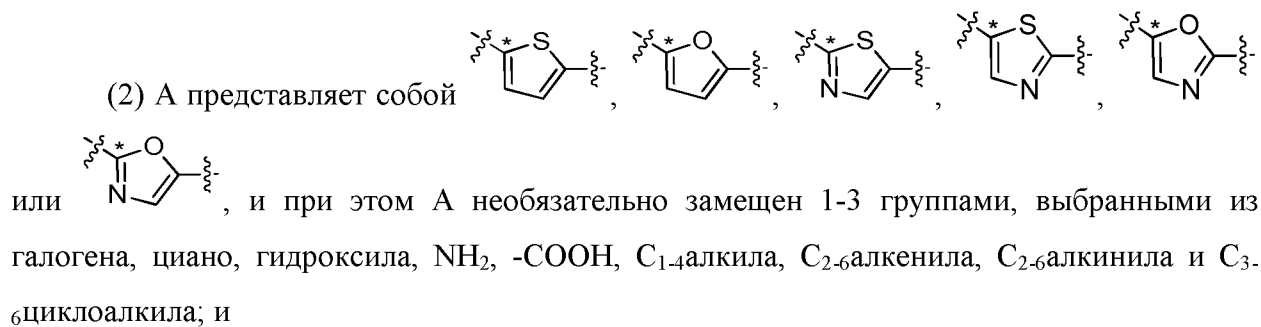
каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF_5 , $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-P(O)(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, $-CONH_2$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, гидроксила, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из $=O$, галогена, циано, C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила,

при условии, что:



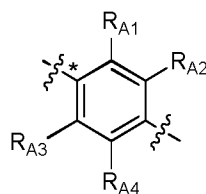
каждый R_8 независимо выбран из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила; и

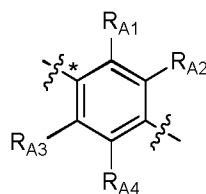
* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила; или



* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

или

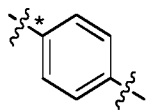


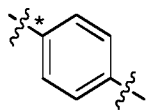
(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

и каждый R_8 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

или



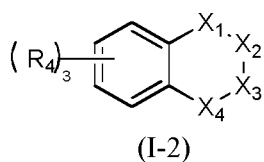
(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$; и

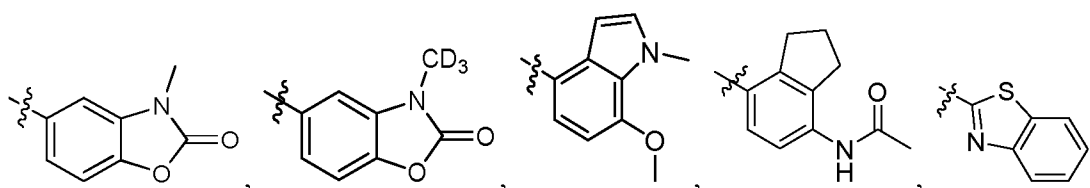
неопределенные группы описаны в четвертом техническом решении.

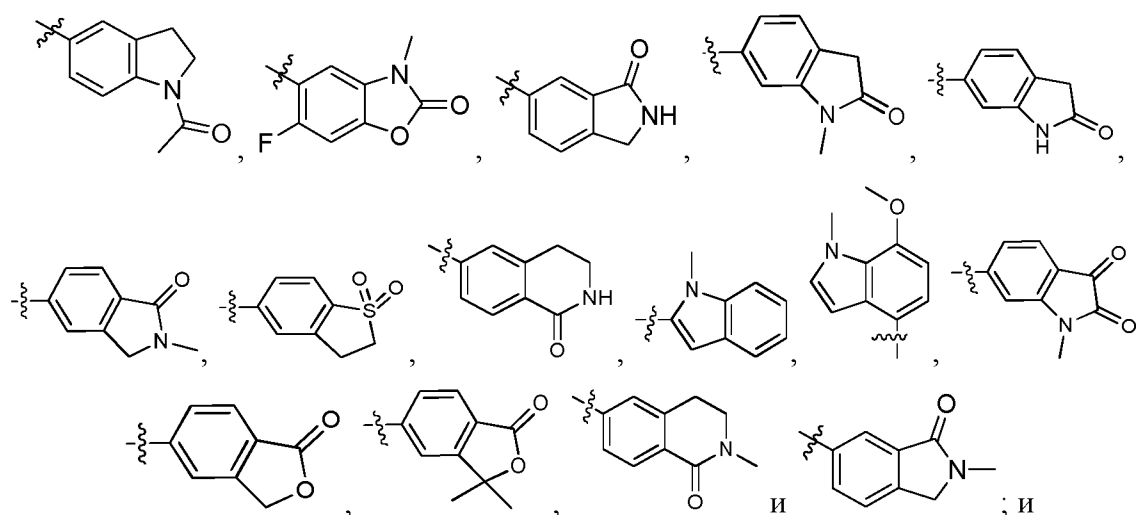
[0039] В качестве шестого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (III) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически



приемлемая соль, где

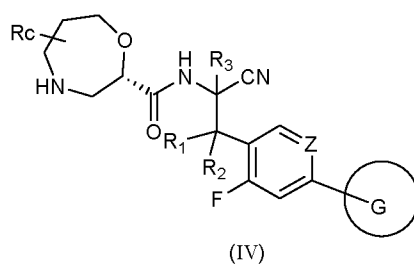
выбран из одной из следующих структур:





неопределенные группы описаны в пятом техническом решении.

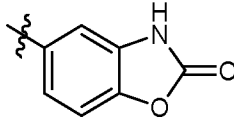
[0040] В качестве седьмого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (IV):



где Rc представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкокси;

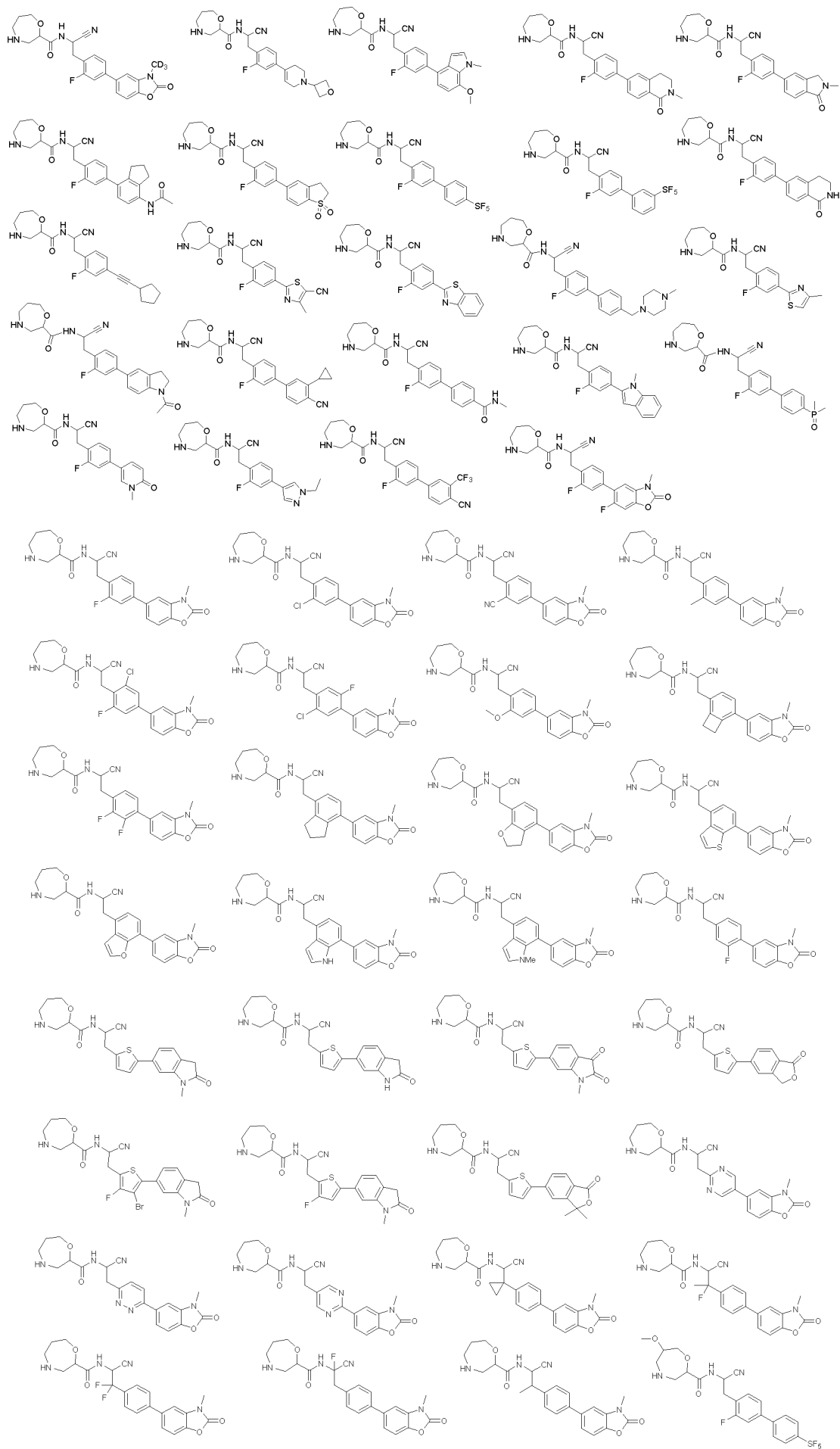
каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и при этом метил, этил, метокси или этокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из F, Cl, Br, циано, гидроксила и NH₂;

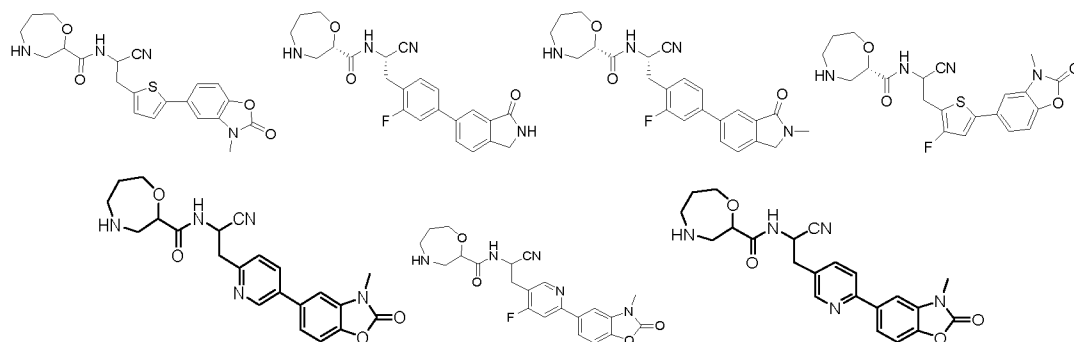
Z представляет собой CH или N;

кольцо G представляет собой бензольное кольцо или , необязательно замещенный 1-2 группами R_G; и

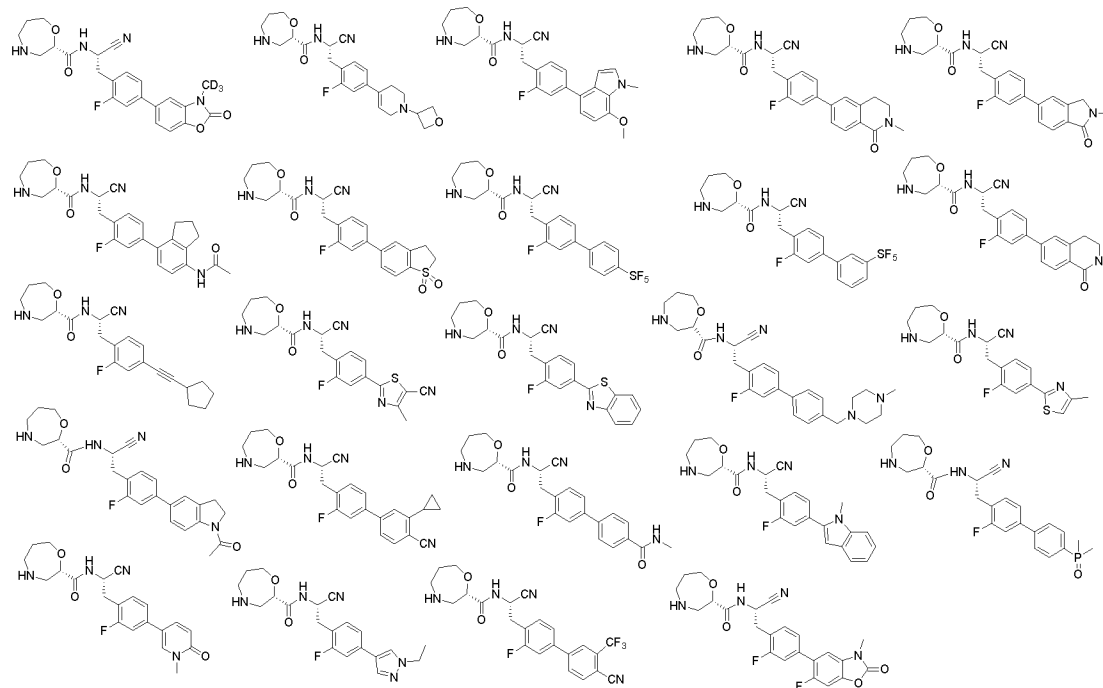
каждый R_G независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, SF₅ и CN, где метил, этил или пропил необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I.

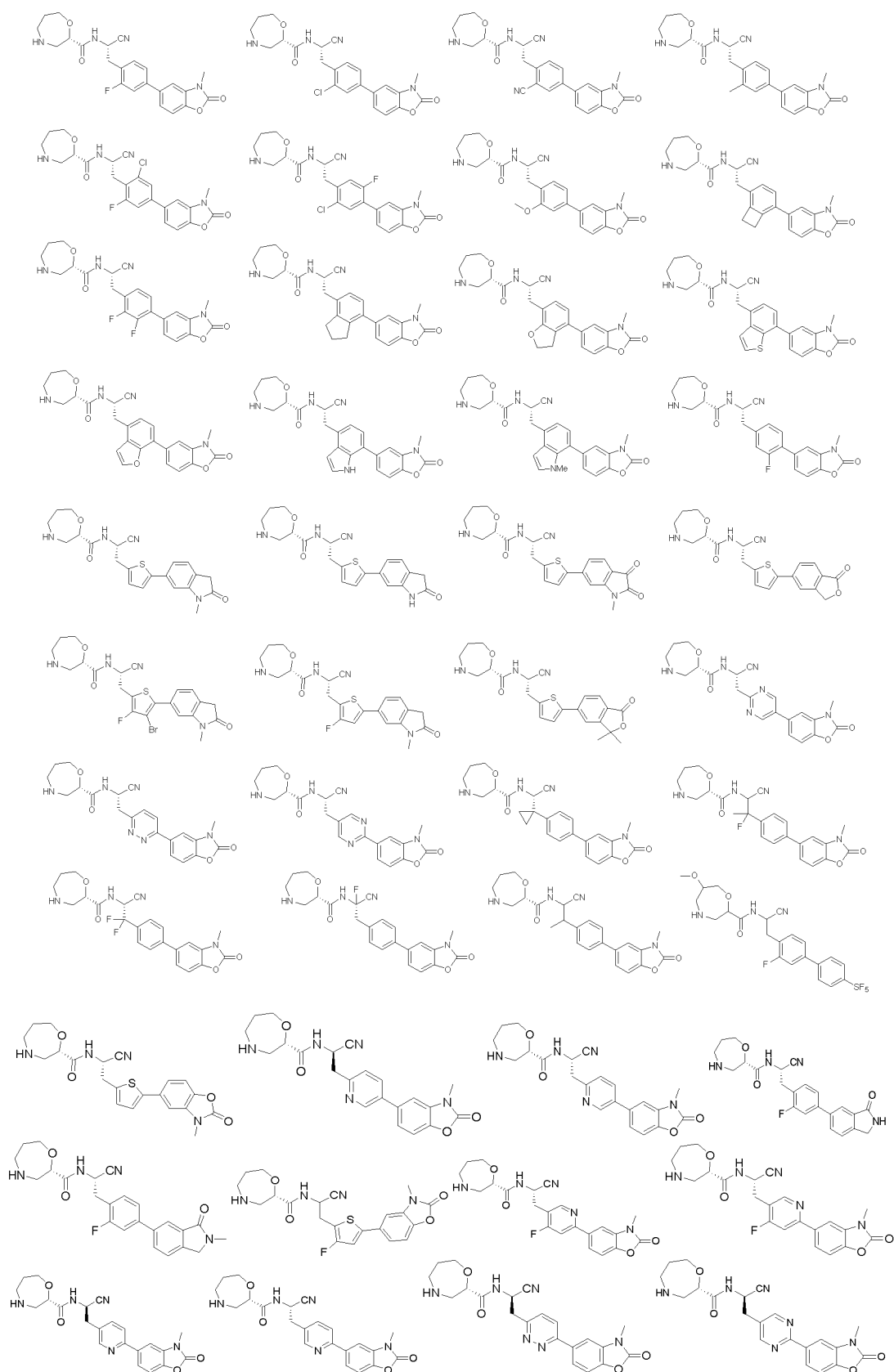
[0041] В качестве восьмого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из одной из следующих структур:





[0042] В качестве девятого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из одной из следующих структур:





[0043] В качестве десятого технического решения настоящего изобретения в настоящем изобретении также предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизмер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из технических

решений от первого до девятого и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

[0044] В настоящем изобретении также дополнительно предусматривается применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного продукта, сокристалла, сольвата или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из технических решений от первого до девятого или композиции в соответствии с десятым техническим решением в получении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного дипептидилпептидазой 1.

[0045] Более дополнительно, заболевание, опосредованное дипептидилпептидазой 1, выбрано из обструктивных заболеваний дыхательных путей, бронхоэктаза, муковисцидоза, астмы, эмфиземы, хронических обструктивных заболеваний легких и других заболеваний.

Путь синтеза

[0046] Специалист в данной области техники сможет получить соединения по настоящему изобретению в соответствии с известными способами органического синтеза, и исходные материалы, применяемые при этом, представляют собой коммерчески доступные химические вещества и (или) соединения, описанные в химических документах. “Коммерчески доступные химические вещества” получают из обычных коммерческих источников, и поставщики включают: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Нанкин), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и т. д.

[0047] Ссылки и монографии в уровне техники подробно представляют синтез реагирующих веществ, которые можно применять для приготовления соединений, описанных в данном документе, или представляют статьи, описывающие способ получения для справки. Ссылки и монографии включают: “Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, Нью-Йорк, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Менло-Парк, Калифорния, 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide

to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и “Chemistry of Functional Groups”, John Wiley & Sons, в 73 томах.

[0048] Конкретные и подобные реагирующие вещества можно выборочно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, полученных Chemical Abstracts Service Американского химического общества, при этом индексы являются доступными в большинстве общественных библиотек или университетских библиотек, а также онлайн. Химические вещества, которые являются известными, но недоступными коммерчески в каталоге, необязательно получают на специальных установках химического синтеза, где множество установок, производящих стандартные химические вещества (например, перечисленные выше), предоставляют услуги синтеза на заказ. Справочным документом по получению и выбору фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе, является P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

Термины

[0049] Если не указано иное, термины в настоящем изобретении имеют следующие значения.

[0050] Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и при этом атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород) и тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

[0051] Термин “галоген” в данном документе означает F, Cl, Br, I или их изотопы.

[0052] Термин “галоген” или “замещенный галогеном” относится к замещению одной или несколькими группами, выбранными из F, Cl, Br, I или их изотопов, где верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме числа атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без особых ограничений, количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до верхнего предела, и если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена. Как правило, включены условия замещения 1-5 атомами галогена, 1-3 атомами галогена, 1-2 атомами галогена и 1 атомом галогена.

[0053] Термин “дейтерий” означает изотоп водорода (H) дейтерий.

[0054] Термин “дейтерированный” означает случай, в котором атом водорода в алкильной, циклоалкильной, алкиленовой, арильной, гетероарильной, алкенильной, алкинильной и других группах замещен по меньшей мере одним изотопом дейтерия, где верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом дейтерия, равняется сумме атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без особых ограничений, количество заместителей, представляющих собой атом дейтерия, представляет собой любое целое число от 1 до верхнего предела, предпочтительно 1-20 атомов дейтерия, более предпочтительно 1-10 атомов дейтерия, более предпочтительно 1-6 атомов дейтерия, еще более предпочтительно 1-3 атомов дейтерия.

[0055] Группа “C_{x-y}” означает группу, содержащую от x до y атомов углерода, например, “C₁₋₆алкил” означает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода.

[0056] Термин “алкил” означает одновалентную прямую или разветвленную насыщенную алифатическую углеводородную группу. Если не указано иное, алкил означает алкил, содержащий от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и еще более предпочтительно алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры.

[0057] Термин “алкилен” означает двухвалентный прямой или разветвленный насыщенный алкил. Примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилиден и т. д.

[0058] Термин “галогеналкил” означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогена (например, фтором, хлором, бромом, йодом или их изотопами), где верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме атомов водорода, которые могут быть замещены в алкильной группе. Без особых ограничений, количество заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется любому целому числу от 1 до верхнего предела. Обычно алкильная группа замещена 1-5 атомами галогена, 1-3 атомами галогена, 1-2 атомами галогена или 1 атомом галогена; если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена; и конкретные примеры включают без ограничения $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_2$, CF_3 и т. д.

[0059] Термин “алкокси” или “алкилокси” означает $-\text{O}$ -алкил, такой как $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ алкил. Неограничивающие и конкретные примеры алкокси или алкилокси включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексилокси, циклопропокси, циклобутокси и т. д. Алкокси может быть необязательно замещен заместителем.

[0060] Термин “галогеналкокси” означает $-\text{O}$ -галогеналкил, такой как $-\text{O}$ -галоген- C_{1-8} алкил, $-\text{O}$ -галоген- C_{1-6} алкил, $-\text{O}$ -галоген- C_{1-4} алкил или $-\text{O}$ -галоген- C_{1-2} алкил; и верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без особых ограничений, количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до верхнего предела, предпочтительно 1-5 атомов галогена, 1-3 атомов галогена, 1-2 атомов галогена и 1 атом галогена; если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена; и неограничивающие примеры галогеналкокси включают монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторэтилокси и т. д.

[0061] Термин “алкиламино” или “алкамино” означает амино, замещенный одним или двумя алкилами, и также записывается как $-\text{N}-(\text{алкил})_2$ или $-\text{NH}$ -алкил, где последний также известен как моноалкиламино. Неограничивающие примеры алкиламино или алкамино включают диметиламино, метометиламино, диэтиламино, моноэтиламино и т. д.

[0062] Термин “алкенил” означает прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь ($\text{C}=\text{C}$), и обычно содержит от 2 до 18 атомов углерода, например, от 2 до 8 атомов углерода,

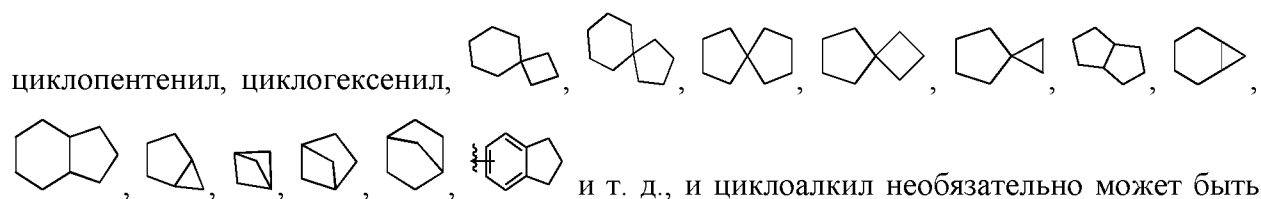
предпочтительнее от 2 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д.; и алкенил дополнительно может необязательно быть замещен заместителем.

[0063] Термин “алкенилен” означает прямую или разветвленную двухвалентную ненасыщенную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь ($C=C$). Если не указано иное, алкенилен содержит 2-6 атомов углерода, предпочтительно 2-4 атомов углерода, и неограничивающие примеры алкенилена включают этенилен. Алкенилен может быть необязательно замещен заместителем.

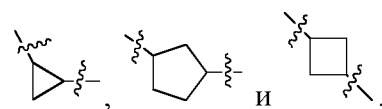
[0064] Термин “алкинил” означает прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь ($C\equiv C$), и обычно содержит от 2 до 18 атомов углерода; предпочтительно алкинил содержит от 2 до 8 атомов углерода; более предпочтительно алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода, и еще более предпочтительно алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 4-пентинил, 3-пентинил, 1-метил-2-бутинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 3-октинил, 3-нонинил, 4-децинил и т. д.; и алкинил может быть необязательно замещен заместителем.

[0065] Термин “алкинилен” означает прямую или разветвленную двухвалентную ненасыщенную углеводородную группу, содержащую тройную углерод-углеродную связь ($C\equiv C$), и обычно содержит 2-6 атомов углерода, и также содержит 2-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкинилена включают этинилен, пропинилен и бутинилен, и алкинилен необязательно может быть замещен заместителем. Термин “циклоалкил” означает насыщенную или частично ненасыщенную неароматическую карбоциклическую углеводородную группу, не содержащую кольцевых гетероатомов. Циклоалкил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим, бициклический или полициклический циклоалкил может быть в форме конденсированного кольца, спиро-кольца, кольца с внутренним мостиком или их комбинации, и может содержать одно или несколько ароматических колец, но кольцевая система является неароматической в совокупности, и соединительный участок может

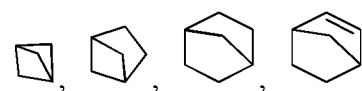
находиться на ароматическом кольце или неароматическом кольце. Обычно циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода; предпочтительно циклоалкил содержит 3-8 атомов углерода; и более предпочтительно циклоалкил содержит 3-6 атомов углерода; если циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил, то циклоалкил содержит 3-15 атомов углерода или 3-10 атомов углерода, или 3-8 атомов углерода, или 3-6 атомов углерода; если циклоалкил представляет собой бициклический или полициклический циклоалкил, то циклоалкил содержит 5-12 атомов углерода или 5-11 атомов углерода, или 6-10 атомов углерода; и неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бутенил,

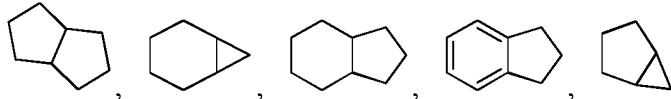


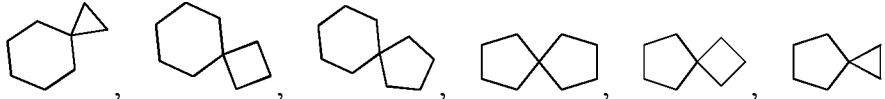
замещен заместителем. Термин “циклоалкилен” означает двухвалентный насыщенный замещенный или незамещенный циклоалкил. Неограничивающие примеры включают

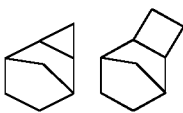


[0066] Термин “карбоциклическое кольцо” или “карбоциклил” означает замещенную или незамещенную, насыщенную или ненасыщенную, и ароматическую или неароматическую карбоциклическую группу, в том числе моноциклическое карбоциклическое кольцо, бициклическое кольцо с внутренним мостиком, бициклическое конденсированное кольцо, бициклическое спиро-кольцо, полициклическое кольцо, содержащее по меньшей мере три кольца и т. д. и обычно содержащее от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода и более предпочтительно 6-8 атомов углерода. В неограничивающих примерах моноциклическое карбоциклическое кольцо включает циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или фенил и т. д.; бициклическое кольцо с внутренним мостиком включает

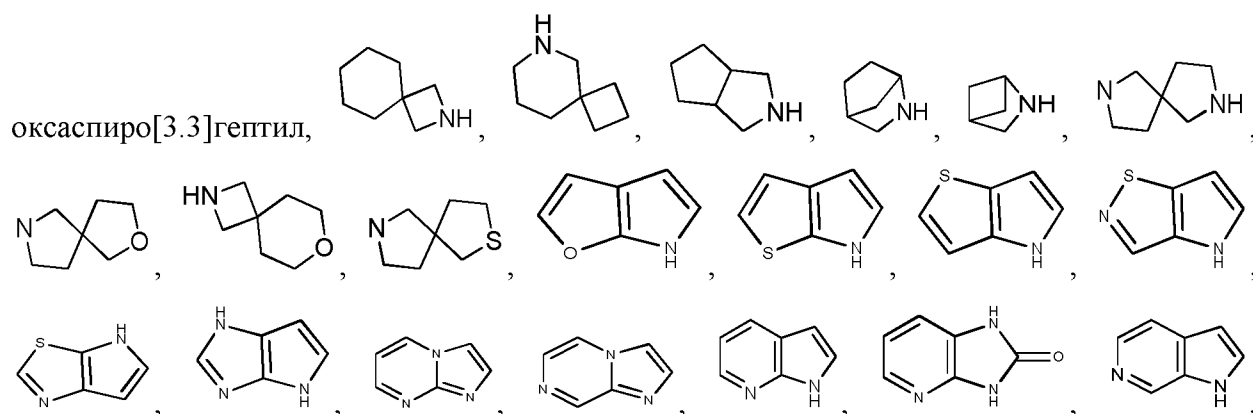


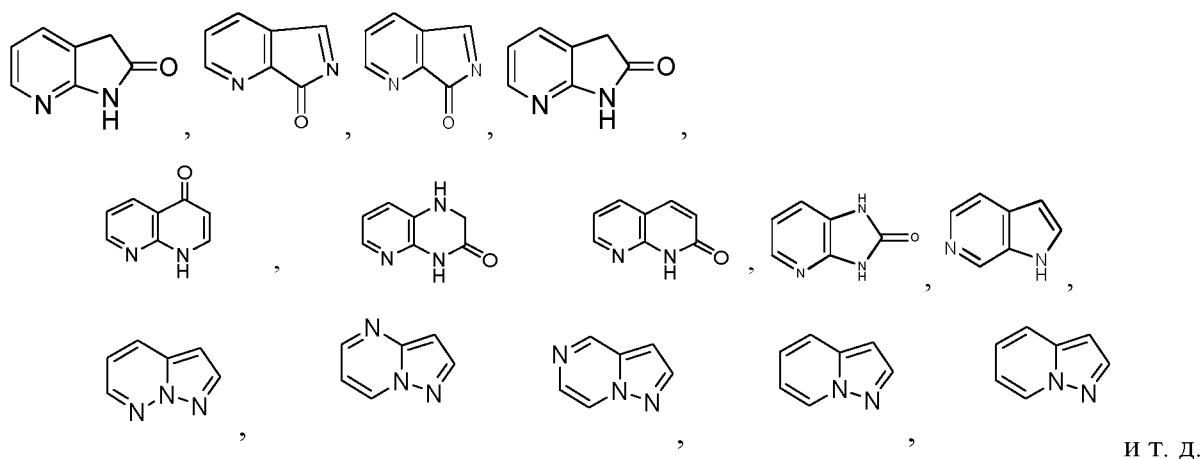
и т. д.; бициклическое конденсированное кольцо включает  и т. д.; бициклическое спиро-кольцо

включает  и т. д.; и

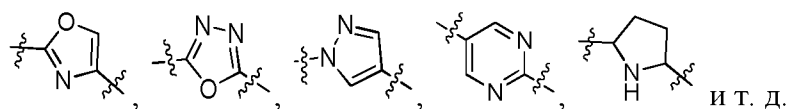
трициклическое кольцо включает , и т. д.

[0067] Термин “гетероцикл” или “гетероциклил” означает замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное ароматическое кольцо или неароматическое кольцо и, если конкретно не ограничено, содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, более предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов, в том числе моноциклический гетероцикл, бициклический гетероцикл с внутренним мостиком, бициклический конденсированный гетероцикл, бициклический спиро-гетероцикл, полициклический гетероцикл, содержащий по меньшей мере три кольца и т. д., предпочтительно 3-15-членный гетероцикл, более предпочтительно 4-14-членный гетероцикл, более предпочтительно 4-10-членный гетероцикл и 5-12-членный гетероцикл, и еще более предпочтительно 5-8-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероцикл. Гетероцикл предпочтительно представляет собой насыщенный гетероцикл, такой как 5-12-членный насыщенный гетероцикл, более предпочтительно 5-8-членный насыщенный гетероцикл, 7-членный насыщенный гетероцикл или 5-6-членный насыщенный гетероцикл. Атомы кольца N и S гетероциклила могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклил может быть соединен с гетероатомом или атомом углерода, и неограничивающие примеры гетероциклила включают эпоксиэтил, азабисциклопропил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, пиперазинил, азабисциклопентил, пиридил, фурил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, пиадазинил, имидазолил, пиперидил, пиперадинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофурил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофурил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, оксазолил, дигидрооксазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензоимидазолил, бензопиридил, пирролопиридинил, бензодигидрофурил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонанил, оксатрицикло[5.3.1.1]додecil, азаадамантил,





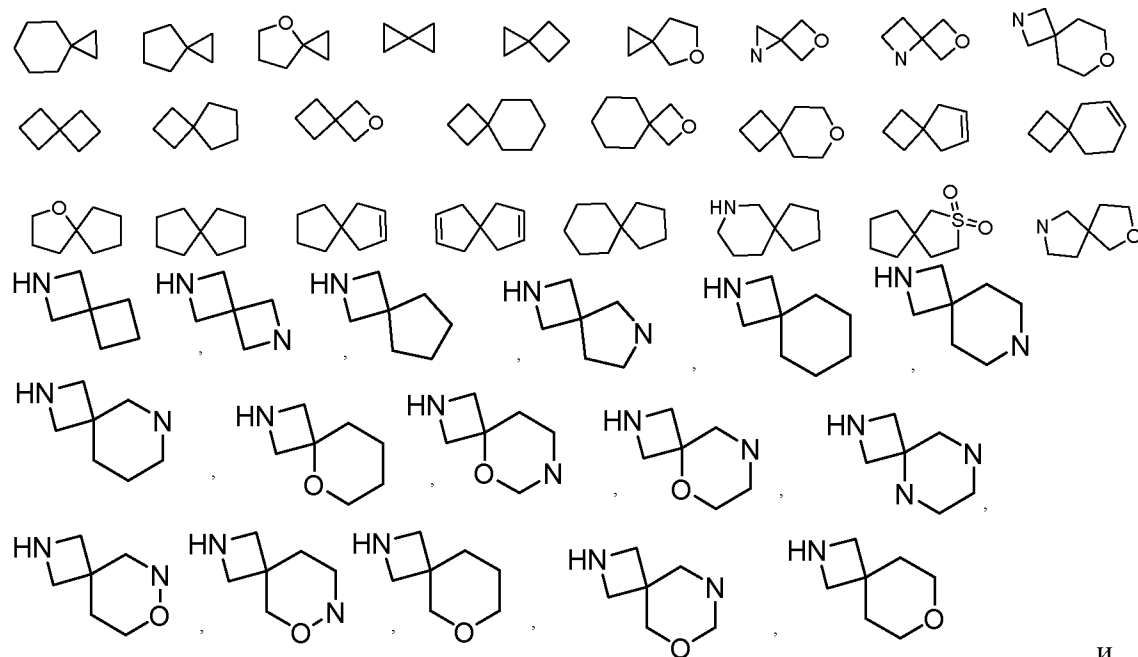
[0068] Термин “гетероциклен” означает замещенную или незамещенную, насыщенную или ненасыщенную, ароматическую или неароматическую, двухвалентную гетероциклическую группу. Неограничивающие примеры гетероциклена включают



[0069] Термин “арил” означает ароматическую группу, в том числе 5- и 6-членные моноциклические ароматические группы, которые могут содержать от 0 до 4 гетероатомов (N, S и O), и полициклическую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Понятие арила включает ароматические карбоциклические кольца и гетероароматические кольца, такие как фенил, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и т. д. Полициклический (трициклический или бициклический) арил включает, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, метилendioксибензол, хиолин, изохиолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, деазапурин или индолизин. Те арильные группы, которые содержат гетероатомы в структуре кольца, также могут называться “ароматическим гетероциклом”, “гетероарилом” или “гетероароматическим кольцом”.

[0070] Термин “спиро-кольцо” означает полициклическую группу с одним общим атомом углерода (называемым спиро-атомом) между кольцами, которая может содержать 0 или по меньшей мере 1 двойную связь или тройную связь и может содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Si и их степени окисления. Как правило, спиро-кольцо представляет собой 6-14-членное кольцо или 6-12-членное кольцо, или 6-10-членное кольцо. Как правило, спиро-кольцо представляет собой спиро-кольцо, образованное трехчленным кольцом и трехчленным кольцом, трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, трехчленным кольцом и пятичленным кольцом, трехчленным кольцом и шестичленным кольцом, четырехчленным кольцом и четырехчленным

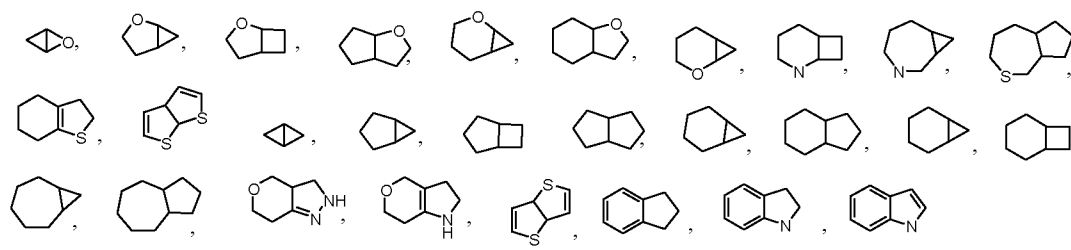
кольцом, четырехчленным кольцом и пятичленным кольцом, четырехчленным кольцом и шестичленным кольцом, пятичленным кольцом и пятичленным кольцом или пятичленным кольцом и шестичленным кольцом. Неограничивающие примеры спиро-кольца включают:



кольцо может быть необязательно замещено заместителем.

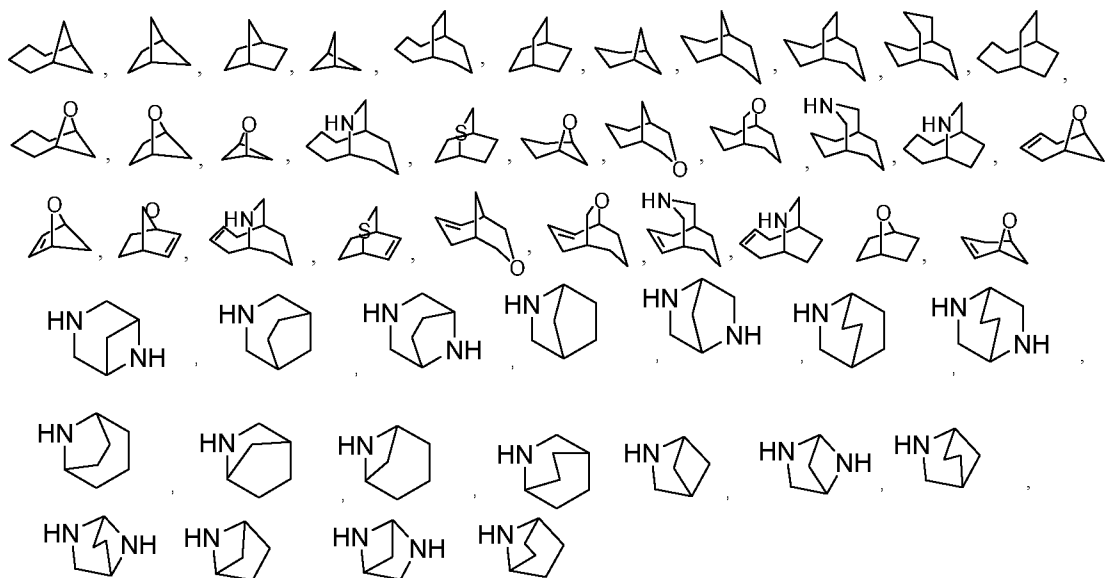
[0071] Термин “конденсированное кольцо” означает полициклическую группу, в которой кольца имеют два смежных атома кольца и одну химическую связь, и могут содержать одну или несколько двойных или тройных связей, и конденсированное кольцо может содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степени окисления. Как правило, конденсированное кольцо представляет собой 5-20-членное кольцо, или 5-14-членное кольцо, или 5-12-членное кольцо, или 5-10-членное кольцо. Как правило, конденсированное кольцо представлено в форме трехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом (с указанием конденсированного кольца, образованного трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, и либо трехчленное кольцо, либо четырехчленное кольцо может использоваться в качестве основного кольца в соответствии с номенклатурой IUPAC; аналогично далее в данном документе), трехчленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, трехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, пятичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, пятичленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом и шестичленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом. Неограничивающие

примеры конденсированных колец включают пурин, хинолин, изохинолин, бензопиран, бензофуран, бензотиофен и



конденсированное кольцо может быть необязательно замещено заместителем.

[0072] Термин “кольцо с внутренним мостиком” означает кольцевую систему, в которой два атома кольца, не являющиеся смежными, являются общими для двух колец, и кольцо с внутренним мостиком может содержать 1 или несколько двойных или тройных связей. Кольцо с внутренним мостиком может содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степени окисления. Обычно кольцо с внутренним мостиком содержит от 5 до 20, от 5 до 14, от 5 до 12 или от 5 до 10 атомов кольца. Неограничивающие примеры кольца с внутренним мостиком включают адамантан,



[0073] Если не указано иное, термин “замещать” или “заместитель” означает любое замещение в положении, допустимом химической теорией, и количество заместителей соответствует правилам химической связи. Иллюстративные заместители включают без ограничения: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₈гетероалкил, C₅₋₁₂арил, 5-12-членный гетероарил, гидроксил, C₁₋₆алкокси, C₅₋₁₂арилокси, тиол, C₁₋₆алкилтио, циано, галоген, C₁₋₆алкилтиокарбонил, C₁₋₆алкилкарбамоил, N-карбамоил, нитро, силл, сульфинил, сульфонил, сульфоксид, галоген-C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкокси, amino, фосфовую кислоту, -CO₂(C₁₋₆алкил), -OC(=O)(C₁₋₆алкил), -OCO₂(C₁₋₆алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆алкил), -NHC(=O)(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋

$\text{C}_6\text{алкил})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{HC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ и т. д.

[0074] Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанные далее, могут произойти, но это необязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, "алкил, необязательно замещенный F" означает, что алкил может быть замещенным F, но не обязательно, и описание включает случай, в котором алкил замещен F, и случай, в котором алкил не замещен F.

[0075] Если заместитель необязательно дополнительно замещен, то группа, которая не может образовываться в соответствии с общепринятыми химическими знаниями, не включена.

[0076] Если данная группа выбрана из атомов или групп, таких как H или дейтерий, и группа является необязательно дополнительно замещенной, то случай, в котором атом H или дейтерия дополнительно замещен, не включен.

[0077] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и получена путем осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, или осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

[0078] Термин "фармацевтическая композиция" означает смесь одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомеров, сольватов, фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов и других компонентов, содержащих физиологически/фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества.

[0079] Термин "носитель" означает: систему, которая не вызывает значительного раздражения в организме и не нарушает биологическую активность и характеристики вводимого соединения, и может изменить способ поступления лекарственного средства в организм человека и распределение лекарственного средства в организме, контролировать скорость высвобождения лекарственного средства и доставку лекарственного средства в органы-мишени. Неограничивающие примеры носителя включают микрокапсулу, микросферу, наночастицу, липосому и т. д.

[0080] Термин "вспомогательное вещество" означает вещество, которое не является терапевтическим средством само по себе, но применяется в качестве

разбавителя, адъюванта, связывающего средства и/или среды-носителя для добавления в фармацевтическую композицию и, тем самым, улучшает ее свойства при использовании или хранении или обеспечивает образование соединения или фармацевтической композиции в стандартной дозированной форме для введения, или способствует таковому. Как известно специалистам в данной области техники, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может выполнять различные функции и может быть описано как смачивающее средство, буфер, суспендирующее вещество, смазывающее вещество, эмульгатор, разрыхлитель, абсорбент, консервант, поверхностно-активное вещество, красящее вещество, ароматизатор и подсластитель. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают без ограничения: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и кроскармеллоза (такая как кроскармеллоза натрия); (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао или воск для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) диолы, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферы, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этанол; (20) pH-буфер; (21) сложный полиэфир, поликарбонат и/или полиангидрид; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в получении фармацевтических препаратов.

[0081] Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

[0082] Термин “сольват” означает вещество, образованное соединением по настоящему изобретению или его солью и стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя, связанными межмолекулярными нековалентными силами. Если растворителем является вода, то сольват представляет собой гидрат.

[0083] Термин “сокристалл” означает кристалл, образованный путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других

нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

Подробное описание вариантов осуществления

[0084] Содержание настоящего изобретения подробно описано с помощью следующих примеров. Если в примерах не указаны конкретные условия, то в экспериментальном способе применяются обычные условия. Перечисленные примеры предназначены для лучшей иллюстрации содержания настоящего изобретения, но их не следует рассматривать как ограничивающие содержание настоящего изобретения. В соответствии с вышеуказанным содержанием настоящего изобретения, специалисты в данной области техники могут вносить несущественные модификации и регулировки в варианты осуществления, которые также подпадают под объем защиты настоящего изобретения.

Способ обнаружения

[0085] Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг согласно ЯМР (δ) представлен в единицах 10⁻⁶ (ppm). Данные ЯМР определены с помощью Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300; растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d₆), дейтерированный хлороформ (CDCl₃) и дейтерированный метанол (CD₃OD); и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS);

данные MS измерены с помощью (Agilent 6120B(ESI) и Agilent 6120B(APCI));

данные HPLC определены с помощью Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 100 × 4,6 мм, 3,5 мкм);

Пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 применяют в качестве пластин с силикагелем для тонкослойной хроматографии, и пластины со слоем силикагеля для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам 0,15-0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют 0,4-0,5 мм.

[0086] Для колоночной хроматографии силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель 200-300 меш, обычно применяют в качестве носителя.

[0087] Описание аббревиатур:

реагент Бургесса: гидроксид (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония, внутренняя соль;

Pd(dppf)Cl_2 : [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

X-Phos: 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил;

DMF: N,N'-диметилформамид;

HATU: гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилуруния;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

LDA: диизопропиламид лития;

PE: петролейный эфир;

EA: этилацетат;

THF: тетрагидрофуран;

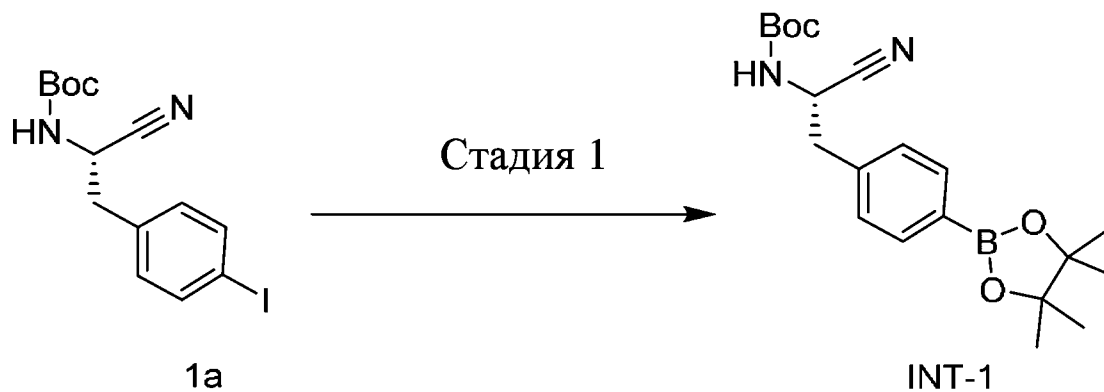
MeOH: метанол;

DCM: дихлорметан;

TMSOTf: трифторметансульфонат триметилсилила.

Промежуточные соединения

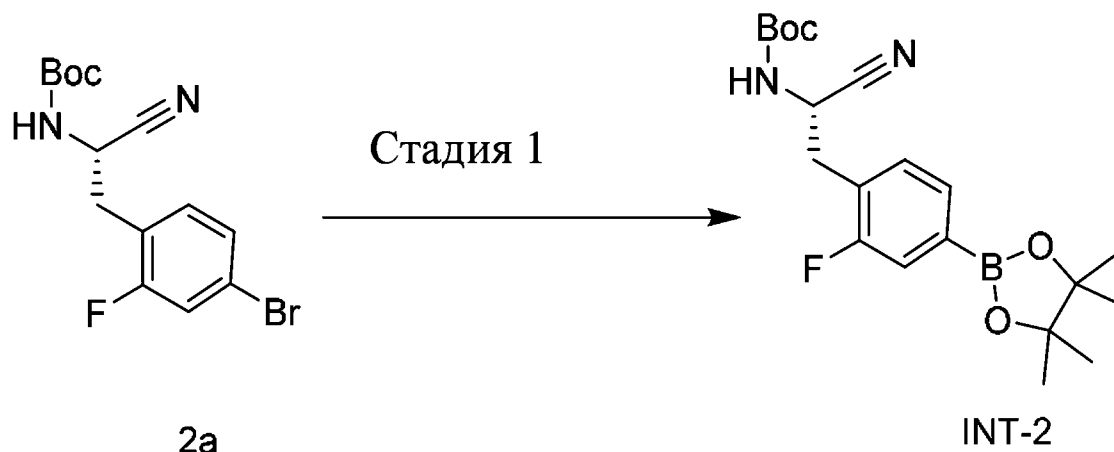
INT-1: трет-бутил-(S)-(1-циано-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат



[0088] Соединение 1a (4,50 г, 12,1 ммоль, получено со ссылкой на WO 2013041497) растворяли в 1,4-диоксане (45 мл), и добавляли пинаколборан (3,12 г, 24,2 ммоль), триэтиламин (3,67 г, 36,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (877 мг, 1,2 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE : EA (об./об.) = 1: 0-10: 1) с получением INT-1 в виде белого твердого вещества (2,1 г, выход: 46,7%). LCMS, масса/заряд = 373,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3) δ 7,81(d, 2H), 7,29(d, 2H), 4,81(s, 1H), 4,72(s, 1H), 3,15-3,03(m, 2H), 1,44(s, 9H), 1,34(s, 12H).

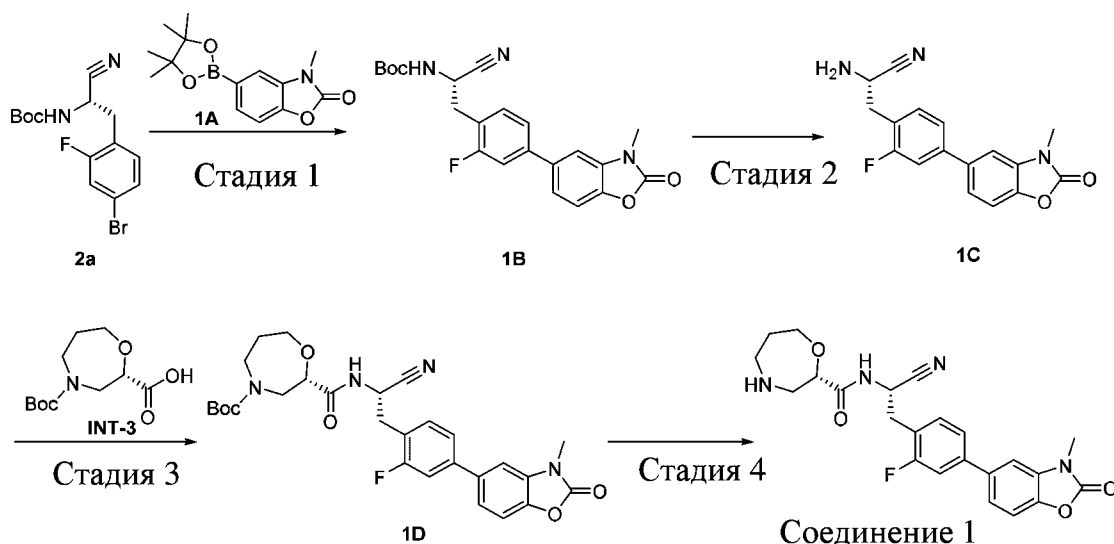
INT-2: трет-бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат



[0089] Соединение 2a (2,0 г, 5,8 ммоль, получено со ссылкой на WO 2016016242) растворяли в диметиловом эфире этиленгликоля (40 мл) и добавляли бис(пинаколато)дибор (2,23 г, 8,7 ммоль), ацетат калия (1,70 г, 17,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (423,1 мг, 0,58 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 90°C и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE : EA (об./об.) = 1: 0-10: 1) с получением INT-2 в виде белого твердого вещества (2,1 г, выход: 92,1%). LCMS, масса/заряд = 335,2 $[\text{M}+1-56]^+$.

^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3) δ 7,56(d, 1H), 7,50(d, 1H), 7,29(d, 1H), 4,99(d, 1H), 4,82(s, 1H), 3,18-3,16(m, 2H), 1,42(s, 9H), 1,34(s, 12H).

Пример 1. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 1)



Стадия 1. (S)-трет-Бутил-(1-циано-2-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамат (1B)

[0090] 1A (0,29 г, 0,85 ммоль, синтезировано со ссылкой на WO 2016016242 A1) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,4 мл) и добавляли промежуточное соединение 2a (0,35 г, 1,27 ммоль), карбонат калия (0,24 г, 1,70 ммоль) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (70 мг, 0,09 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения 1B (белое твердое вещество, 0,34 г, 99,0%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 412,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)пропаннитрил (1C)

[0091] 1B (0,34 г, 0,83 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения 1C (бледно-желтого твердого вещества, 0,21 г, 69,5%). LC-MS (ESI):

масса/заряд = 312,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (S)-трет-Бутил-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (1D)

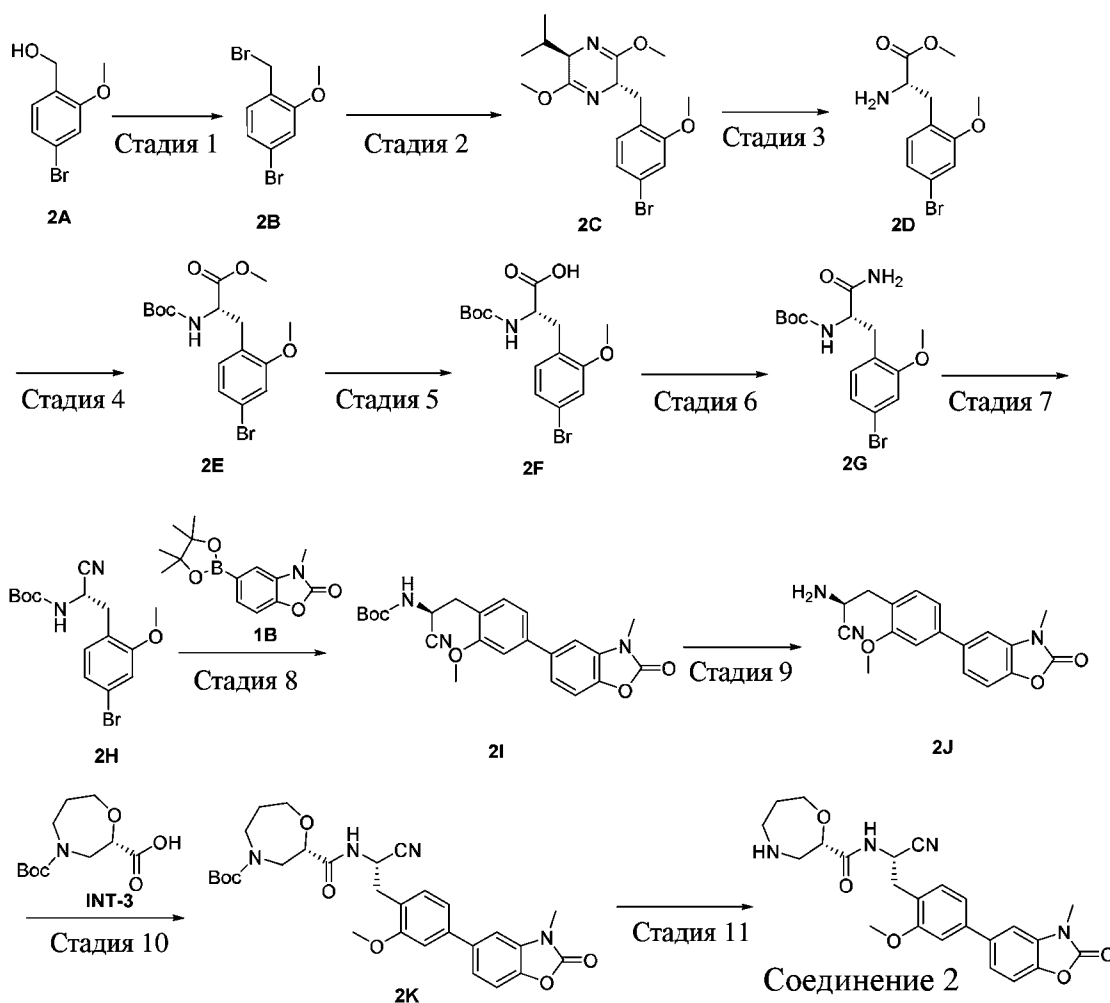
[0092] 1C (0,21 г, 0,60 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIPEA (0,23 г, 1,80 ммоль), HATU (0,34 г, 0,90 ммоль) и INT-3 (0,22 г, 0,90 ммоль, получено со ссылкой на WO 2015110826). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония по каплям и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл $\times$ 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1D (бледно-желтого твердого вещества, 0,32 г, 99,0%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 483,1 $[M-57+H]^+$.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 1)

[0093] 1D (0,32 г, 0,59 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (2,5 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 мин. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (20 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 1 (0,15 г, 58,0%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 439,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,22 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,41 - 3,17 (m, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 3H), 1,88 (m, 2H).

Пример 2. N-((S)-1-Циано-2-(2-метокси-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 2)



Стадия 1. 4-Бром-1-(бромметил)-2-метоксибензол (2В)

[0094] (2A) (4 г, 18,43 ммоль) растворяли в DCM (60 мл) и добавляли CBr_4 (9,09 г, 27,64 ммоль). Затем медленно добавляли PPh_3 (7,24 г, 27,64 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. PE/EA (об./об. = 5: 1, 12 мл) добавляли в реакционный раствор. Полученную смесь перемешивали и отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 30: 1-20: 1) с получением указанного в заголовке соединения (2В) в виде белого твердого вещества (3,9 г, выход: 76%).

Стадия 2. (2S,5R)-2-(4-Бром-2-метоксибензил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин (2С)

[0095] (R)-2-Изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин (1 г, 5,43 ммоль) растворяли в THF (20 мл). Смесь подвергали замещению азотом и охлаждали до -78°C и добавляли н-бутиллитий (6,5 ммоль, 2,5 М в толуоле, 2,6 мл). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси в течение 1 ч. и последовательно добавляли раствор 2В (1,67 г, 5,97 ммоль) в THF (8 мл). Обеспечивали продолжение протекания реакции при -78°C в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и систему

экстрагировали с помощью ЕА (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт пропускали через колонку с силикагелем (ЕА/РЕ (об./об.) = 0%-6%) с получением указанного в заголовке соединения (2С) в виде бесцветного масла (1,82 г, выход: 87%). LCMS, масса/заряд = 383,3 [M+1]⁺

Стадия 3. Метил-(S)-2-амино-3-(4-бром-2-метоксифенил)пропаноат (2D)

[0096] 2С (1,82 г, 4,75 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли 1 М НСl (5 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи и систему подвергали ротационному выпариванию. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для нейтрализации системы до слабо щелочного рН, для экстрагирования добавляли ЕА (15 мл × 3) и проводили разделение жидкость-жидкость. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH (об./об.) = 20: 1-10: 1) с получением 2D (1,34 г, выход: 97%). LCMS, масса/заряд = 288,1 [M+1]⁺

Стадия 4. Метил-(S)-3-(4-бром-2-метоксифенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (2E)

[0097] 2D (1,34 г, 4,69 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), и добавляли триэтиламин (1,3 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,23 г, 5,63 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Для экстрагирования в систему добавляли воду и проводили разделение жидкость-жидкость. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH (об./об.) = 20: 1-10: 1) с получением 2E в виде бесцветного масла (0,7 г, выход: 31%). LCMS, масса/заряд = 288,1 [M-boc+1]⁺

Стадия 5. (S)-3-(4-Бром-2-метоксифенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота (2F)

[0098] 2E (0,7 г, 1,87 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и воде (6 мл) и затем добавляли NaOH (1,50 г, 3,74 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов и метанол удаляли путем ротационного выпаривания. Добавляли разведенную хлористоводородную кислоту для регулирования рН раствора до слабо кислого. Для экстрагирования добавляли ЕА (10 мл × 3) и проводили разделение жидкость-жидкость. Органическую фазу подвергали ротационному

выпариванию с получением неочищенного продукта (2F) (0,65 г). LCMS, масса/заряд =274,2 [M-вос+1]⁺

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-(1-амино-3-(4-бром-2-метоксифенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2G)

[0099] 2F (0,65 г, 1,73 ммоль), NH₄Cl (0,74 г) и HATU (0,66 г, 1,73 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и затем добавляли DIPEA (1,15 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Для экстрагирования добавляли воду и EA, и проводили разделение жидкость-жидкость, и органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта (2G) (0,62 г). LCMS, масса/заряд =273,1 [M-вос+1]⁺

Стадия 7. трет-Бутил-(S)-(2-(4-бром-2-метоксифенил)-1-цианоэтил)карбамат (2H)

[0100] 2G (0,62 г, 1,66 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и затем добавляли реагент Бургесса (0,79 г, 3,32 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Систему концентрировали и подвергали ротационному выпариванию и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA/PE (об./об.) = 0%-25%) с получением 2H (0,5 г, выход: 85%). LCMS, масса/заряд =355,1 [M+1]⁺

Стадия 8. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-метокси-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамат (2I)

[0101] 2H (0,5 г, 1,41 ммоль), 1B (0,11 г, 1,41 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (115 мг, 0,14 ммоль) и карбонат калия (390 мг, 2,82 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл), система находилась в защитной атмосфере с замещением азотом, и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали и подвергали ротационному выпариванию, затем растворяли в DCM и отфильтровывали с отсасыванием через целит и фильтрат подвергали ротационному выпариванию. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA/PE (об./об.) = 0%-40%) с получением 2I в виде бледно-желтого твердого вещества (550 мг, выход: 92%). LCMS, масса/заряд =424,2 [M+1]⁺

Стадия 9. (S)-2-Амино-3-(2-метокси-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)пропаннитрил (2J)

[0102] 2I (135 мг, 0,32 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Систему разбавляли с помощью DCM и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH системы до слабо щелочного. Разделение жидкость-жидкость проводили с

применением DCM и воды и органическую фазу высушивали, концентрировали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта (2J) (90 мг), который непосредственно применяли в следующей реакции. LCMS, масса/заряд =324,1 [M+1]⁺

Стадия 10. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-метокси-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (2K)

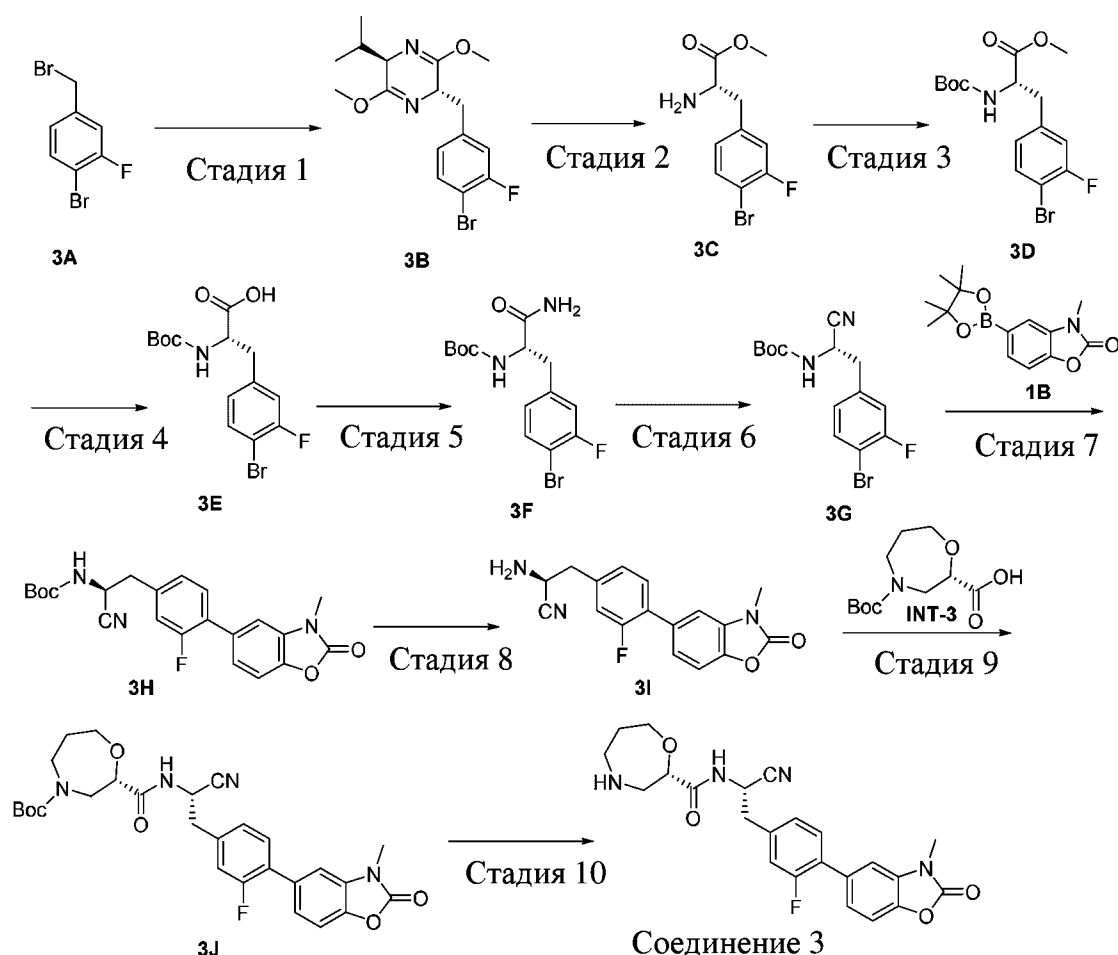
[0103] 2J (90 мг, 0,28 ммоль) и INT-3 (82 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли HATU (0,12 г, 0,31 ммоль) и DIPEA (0,2 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Для экстрагирования и разделения жидкость-жидкость в реакционную систему добавляли воду и EA и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла, которое очищали посредством хроматографии (MeOH/DCM (об./об.) = 0-10%) с получением 2K (90 мг). LCMS, масса/заряд =549,1 [M+1]⁺

Стадия 11. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-метокси-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксаимид (соединение 2)

[0104] 2K (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 4 часов. Систему разбавляли с помощью DCM и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH системы до слабо щелочного. Разделение жидкость-жидкость проводили с применением DCM и воды и органическую фазу высушивали, концентрировали и подвергали ротационному выпариванию с получением остатка, который разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 50: 1-5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 2 (13 мг, выход: 18%). LC-MS, масса/заряд =451,2 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,44-3,41(m, 1H), 3,27-3,16 (m, 3H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,93-2,87 (q, 1H), 1,98-1,94 (q, 2H).

Пример 3. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксаимид (соединение 3)

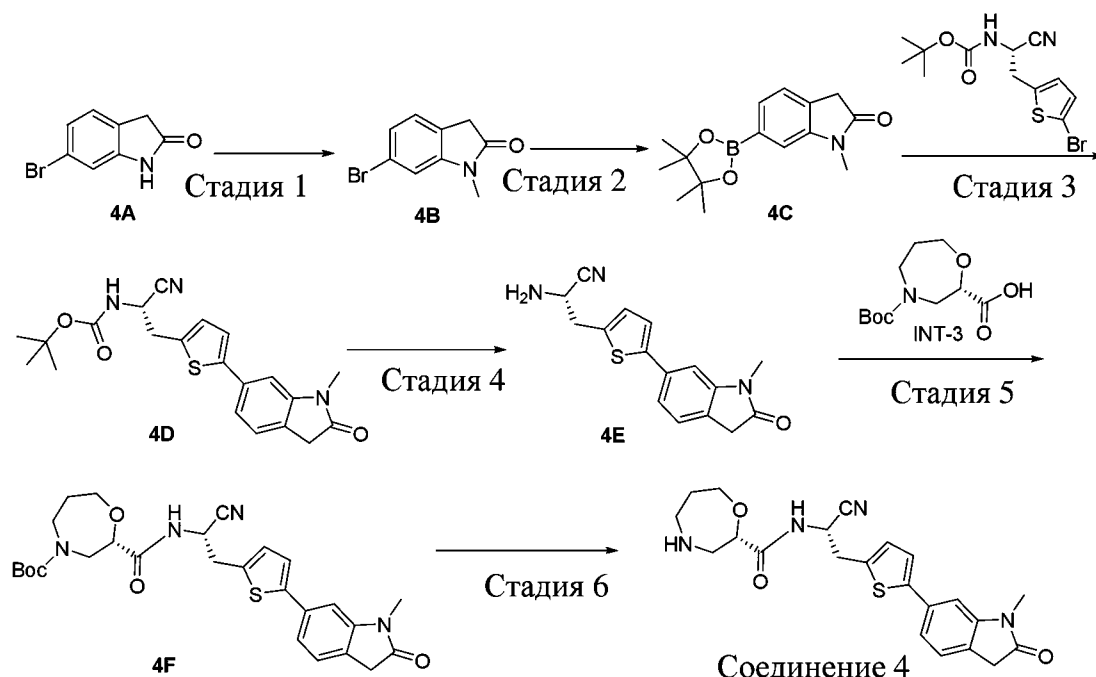


[0105] Соединение 3 получали из соединения 3A со ссылкой на способ получения соединения 2. LC-MS, масса/заряд = 439,2 $[M+1]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (t, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,23-3,04 (m, 5H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -117,13.

Пример 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(5-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 4)



Стадия 1. 6-Бром-1-метилиндолин-2-он (4B)

[0106] 4A (5 г, 23,5 ммоль) растворяли в 200 мл ацетонитрила и затем добавляли карбонат калия (23 г, 94,32 ммоль) и йодметан (2,96 мл, 47,16 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и экстрагировали с помощью DCM и воды, органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (PE: EA = 2: 1 (об./об.)) с получением коричневого твердого вещества 4B (1,8 г, 34%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 226,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (4C)

[0107] Соединение 4B (1 г, 4,42 ммоль), ацетат палладия (200 мг, 0,88 ммоль), ацетат калия (0,87 г, 8,84 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2,4,6-триизопропилбифенил (1,2 г, 2,65 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,35 г, 5,3 ммоль) смешивали и растворяли в 50 мл 1,4-диоксана и смесь нагревали до 95°C в защитной атмосфере N₂ и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 1: 1) с получением бледно-желтого твердого вещества 4C (880 мг, 73%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 274,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(5-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)тиофен-2-ил)этил)карбамат (4D)

[0108] трет-Бутил-N-[(1S)-2-(5-бромтиофен-2-ил)-1-цианоэтил]карбамат (480 мг, 1,45 ммоль), 4C (475 мг, 1,74 ммоль), карбонат калия (400 мг, 2,9 ммоль) и комплекс

дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (21 мг, 0,29 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл 1,4-диоксана и 0,1 мл воды и смесь нагревали до 120°C в условиях микроволнового излучения и обеспечивали протекание реакции в течение 1 часа. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 1: 1) с получением бледно-желтого твердого вещества 4D (175 мг, 33%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 398,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. (S)-2-Амино-3-(5-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил (4E)

[0109] Муравьиную кислоту (3 мл) добавляли в соединение 4D (175 мг, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, насыщенный раствор карбоната натрия добавляли в реакционный раствор для регулирования значения pH до 10. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением продукта 4E (119 мг, 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(5-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)тиофен-2-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (4F)

[0110] Соединение 4E (119 мг, 0,4 ммоль), INT-3 (98 мг, 0,4 ммоль), HATU (180 мг, 0,48 ммоль) и DIEA (0,13 мл, 0,8 ммоль) смешивали и растворяли в DMF и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, для экстрагирования добавляли воду и EA, органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 1: 1) с получением желтого твердого вещества 4F (165 мг, 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 525,2 [M+H]⁺.

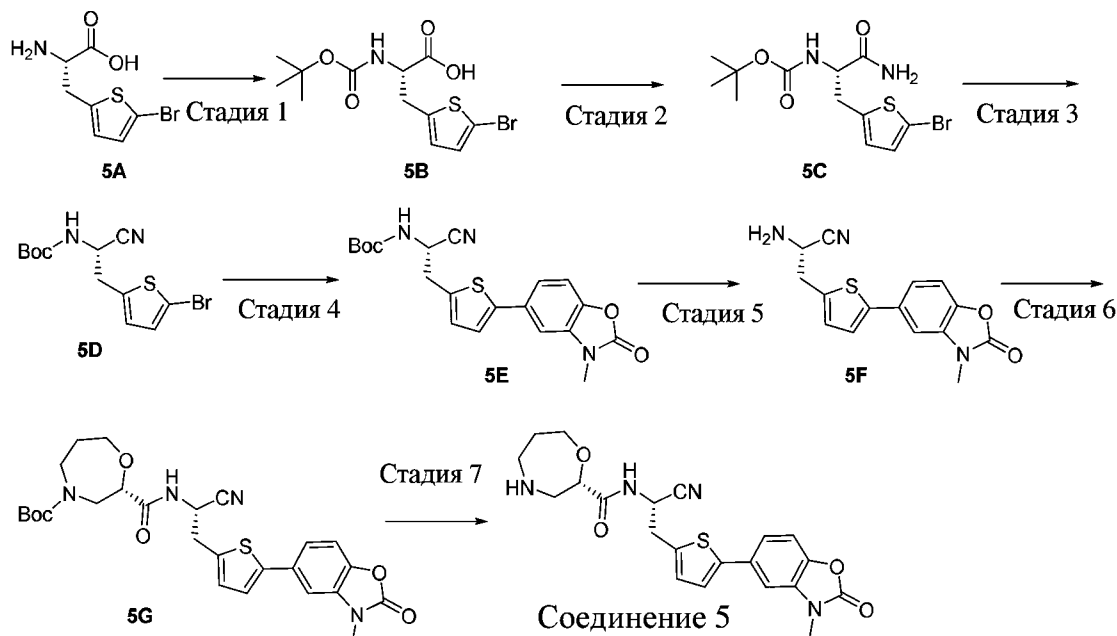
Стадия 6. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(5-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 4)

[0111] Соединение 4F (145 мг, 0,28 ммоль) растворяли в 3 мл раствора муравьиной кислоты и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, реакционный раствор выливали в насыщенный раствор карбоната натрия для регулирования значения pH до 10. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA, органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением соединения 4 (45 мг, 38%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,2

$[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,67-8,69(m, 1H), 7,40-7,41(d, 1H), 7,18-7,28(m, 3H), 6,99-7,00(m, 1H), 4,94-5,03(m, 1H), 4,01-4,04(m, 1H), 3,71-3,77(m, 1H), 3,55(s, 2H), 3,33-3,46(m, 3H), 3,16(s, 3H), 3,07-3,12(m, 1H), 2,61-2,81(m, 4H), 1,69-1,78(m, 2H).

Пример 5. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 5)



Стадия 1. (S)-3-(5-Бромтиофен-2-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота (5B)

[0112] 5A (10 г, 40,3 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) и затем добавляли триэтиламин (12,2 г, 120,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (10,5 г, 48,36 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Затем значение pH регулировали до 6-7 разведенной хлористоводородной кислотой (1 н.). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения (5B) в виде желтого твердого вещества (14 г, выход: 99%). LCMS, масса/заряд = 350,23 $[M+1]^+$

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(1-амино-3-(5-бромтиофен-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (5C)

[0113] 5B (4 г, 11,5 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) и затем добавляли хлорид аммония (620 мг, 11,5 ммоль), тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилмочевины (4,4 мг, 13,8 ммоль) и DIPEA (2,9 г, 23,0 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду

(50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), промывали водой (50 мл × 3) три раза, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан (об./об.) = 1: от 100 до 1: 10) с получением указанного в заголовке соединения (5C) в виде бледно-желтого твердого вещества (1,8 г, выход: 45%). LC-MS, масса/заряд = 349,01 [M+1]⁺

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-(2-(5-бромтиофен-2-ил)-1-цианоэтил)карбамат (5D)

[0114] 5C (1,8 г, 5,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли реагент Бургесса (1,6 г, 6,2 ммоль) в условиях ледяной бани. Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения (5D) в виде бледно-желтого твердого вещества (1,4 г, выход: 81%). LCMS, масса/заряд = 331,23 [M+1]⁺

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)карбамат (5E)

[0115] 5D (700 мг, 2,1 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и затем добавляли 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H) (825 мг, 3,0 ммоль), карбонат калия (869 мг, 6,3 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (70 мг) и воду (2 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в условиях микроволнового излучения и в защитной атмосфере азота в течение 12 часов и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 5-1: 1) с получением указанного в заголовке соединения (5E) в виде желтого твердого вещества (290 мг, выход: 34%). LCMS, масса/заряд = 400,13 [M+1]⁺

Стадия 5. (S)-2-Амино-3-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил (5F)

[0116] 5E (290 мг, 0,73 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 часов, регулировали pH до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан

(об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения (5F) в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход: 69%). LCMS, масса/заряд = 300,07 [M+1]⁺

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (5G)

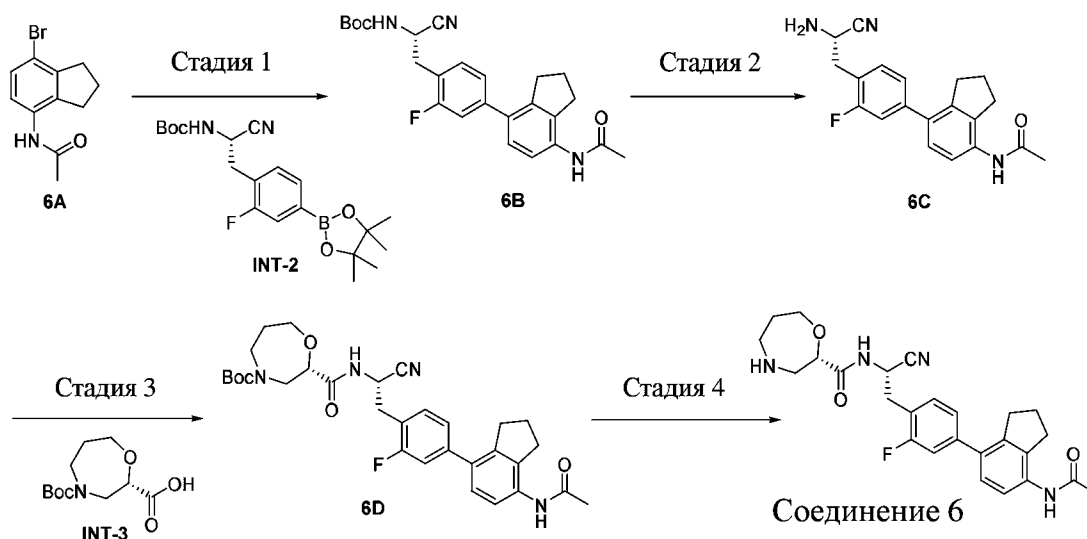
[0117] 5F (90 мг, 0,30 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и последовательно добавляли HATU (152 мг, 0,4 ммоль), DIEA (116 мг, 0,9 ммоль) и (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-оксагептан-2-карбоновую кислоту (73 мг, 0,30 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2) и затем насыщенным соевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения (5G) в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход: 64%). LCMS, масса/заряд = 527,19 [M+1]⁺

Стадия 7. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 5)

[0118] 5G (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 часов, регулировали pH до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия и затем экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения 5 (25 мг, выход: 31%). LCMS, масса/заряд (ESI): масса/заряд = 427,14 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 5,04 - 4,88 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,94 - 2,62 (m, 3H), 1,90 - 1,69 (m, 2H).

Пример 6. (S)-N-((S)-2-(4-(7-Ацетамидо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 6)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(2-(4-(7-ацетидамо-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамат (6В)

[0119] 6А (254,0 мг, 1,00 ммоль, получено со ссылкой на Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 878-887), INT-2 (470,0 мг, 1,20 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (160,0 мг, 0,20 ммоль) и карбонат калия (280,0 мг, 2,00 ммоль) добавляли в одногорлую колбу и затем добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (0,4 мл). Смесь подвергали замещению азотом 3 раза и затем обеспечивали протекание реакции при 95°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 6В в виде белого твердого вещества (360,0 мг, 82,3%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 381,1 [M+57+H]⁺.

Стадия 2. (S)-N-(7-(4-(2-Амино-2-цианоэтил)-3-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)ацетамид (6С)

[0120] 6В (360,0 мг, 0,82 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение рН реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 6С в виде бледно-желтого масла (270,0 мг, 97,6%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 338,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-2-(4-(7-ацетидамо-2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (6D)

[0121] 6С (270 мг, 0,80 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли INT-3 (235,2 мг, 0,96 ммоль), HATU (364,8 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (309,6 мг, 2,40 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной

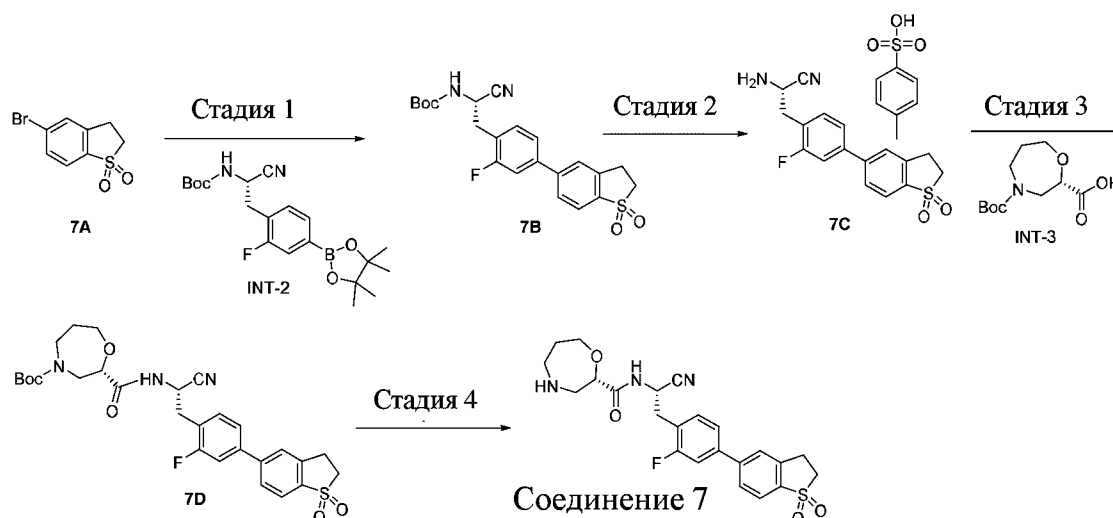
температуре в течение ночи. В систему добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 6D в виде белого твердого вещества (370,0 мг, 82,0%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 563,3 [M-H]⁻.

Стадия 4. (S)-N-((S)-2-(4-(7-Ацетамидо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 6)

[0122] 6D (370 мг, 0,66 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 30: 1) с получением указанного в заголовке соединения 6 (90,0 мг, 30,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,09 (q, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,96-2,85 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 465,2 [M+H]⁺.

Пример 7. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 7)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-((1-циано-2-(4-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-2-фторфенил)этил)карбамат (7B)

[0123] 7A (0,200 г, 0,81 ммоль, получено со ссылкой на EP 3342765), INT-2 (0,316 г, 0,81 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия

с дихлорметаном (0,066 г, 0,081 ммоль) и карбонат калия (0,33 г, 2,43 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), добавляли воду (2 мл) и затем смесь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и растворяли дихлорметаном и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 7В в виде белого твердого вещества (0,25 г, 71,8%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 431,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(4-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-2-фторфенил)пропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (7С)

[0124] 7В (0,25 г, 0,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и затем добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,331 г, 1,74 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали один раз ацетонитрилом (2 мл) и подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения 7С в виде белого твердого вещества (0,240 г, 82,2%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-2-фтор фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (7D)

[0125] INT-3 (0,161 г, 0,66 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и затем добавляли триэтиламин (0,17 г, 1,32 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,25 г, 0,66 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа при перемешивании и затем добавляли 7С (0,24 г, 0,477 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта 7D, который непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 556,3 $[M-H]^-$.

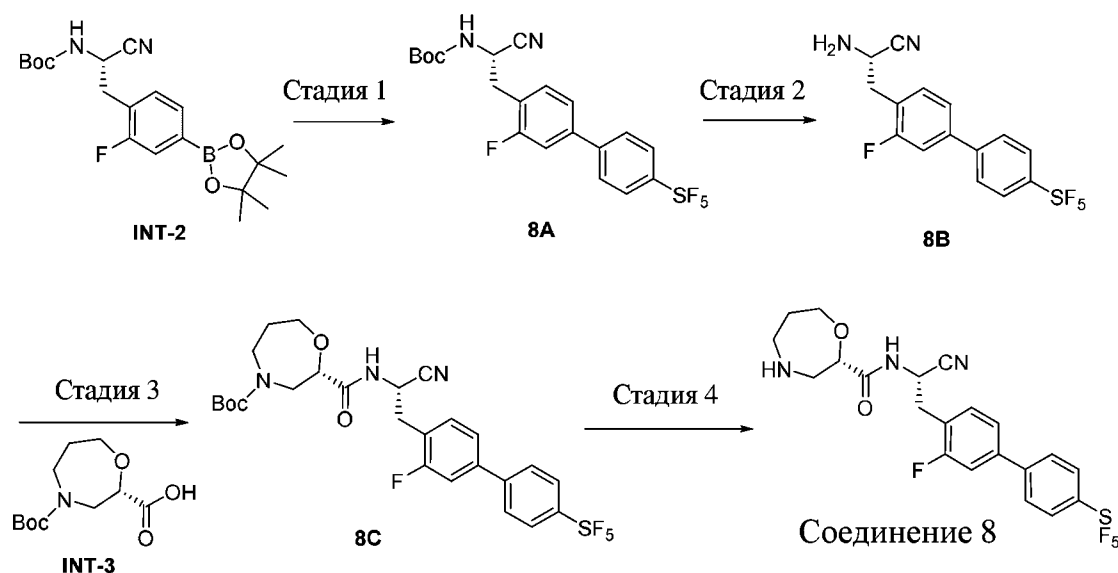
Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 7)

[0126] Неочищенный продукт 7D растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,331 г, 1,74 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (25 мл)

и добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 7 (110 мг, выход за две стадии: 50,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,39 (dd, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 458,1 [M+H]⁺.

Пример 8. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 8)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (8A)

[0127] INT-2 (0,69 г, 1,77 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) и затем добавляли пентафторид (4-бромфенил)серы (0,5 г, 1,77 ммоль), карбонат калия (0,24 мг, 1,77 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (260 мг, 0,35 ммоль) и воду (6 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 4 часов и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 8A (600 мг, выход: 80%). LCMS, масса/заряд = 467,11 [M+1]⁺

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаннитрил (8В)

[0128] 8А (0,6 г, 1,29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,67 г, 3,87 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 2 часов. Добавляли воду (30 мл) и pH полученной смеси регулировали до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 8В (0,4 г, выход: 84%). LCMS, масса/заряд = 367,32 [M+1]⁺

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (8С)

[0129] 8В (200 мг, 0,55 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем последовательно добавляли HATU (250 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (260 мг, 2,02 ммоль) и INT-3 (130 мг, 0,55 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:дихлорметан (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 8С (250 мг, выход: 76%). LCMS, масса/заряд = 594,18 [M+1]⁺

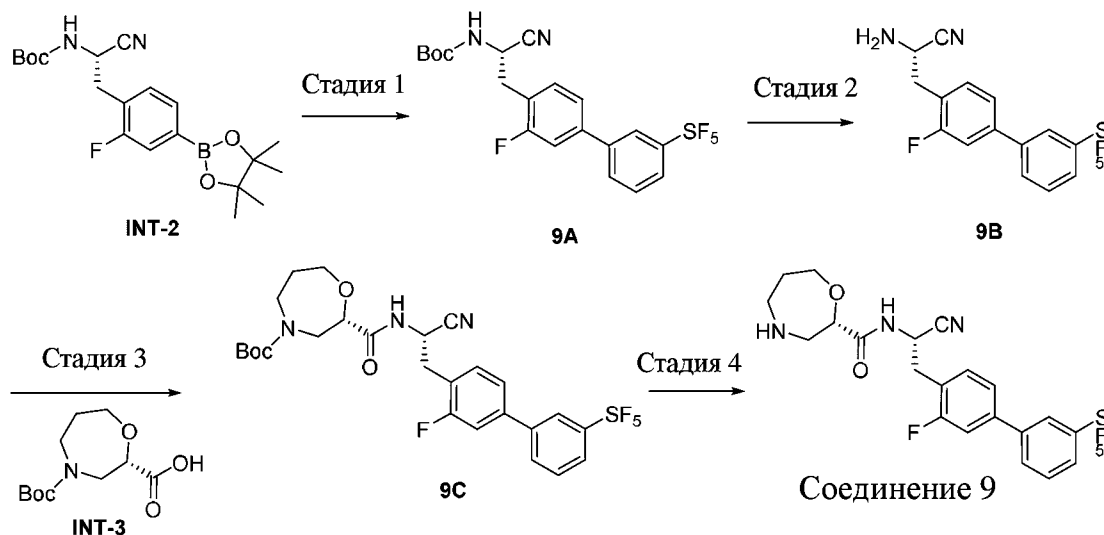
Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксаимид (соединение 8)

[0130] 8С (250 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (220 мг, 1,26 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 3 часов, затем регулировали pH до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 0,01: 1-0,1: 1) с получением указанного в заголовке соединения 8 (80 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, 1H), 8,12 - 7,87 (m, 4H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 5,15 - 4,85 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m,

1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 2H). LCMS масса/заряд (ESI): масса/заряд = 494,13 $[M+1]^+$

Пример 9. (S)-N-((S)-1-циано-2-(3-фтор-3'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 9)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-1-циано-2-(3-фтор-3'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (9A)

[0131] INT-2 (0,69 г, 1,77 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) и затем добавляли пентафторид (3-бромфенил)серы (0,5 г, 1,77 ммоль), карбонат калия (0,24 мг, 1,77 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (260 мг, 0,35 ммоль) и воду (6 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 4 часов и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 9A (600 мг, выход: 80%). LCMS, масса/заряд = 467,11 $[M+1]^+$

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаннитрил (9B)

[0132] 9A (0,6 г, 1,29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,67 г, 3,87 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 2 часов. Добавляли воду (30 мл) и pH полученной смеси регулировали до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 3), затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл $\times$ 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 9B (0,4 г, выход: 84%). LCMS, масса/заряд = 367,32 $[M+1]^+$

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(3-фтор-3'-(пентафтор-16-сульфанил)-

[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (9C)

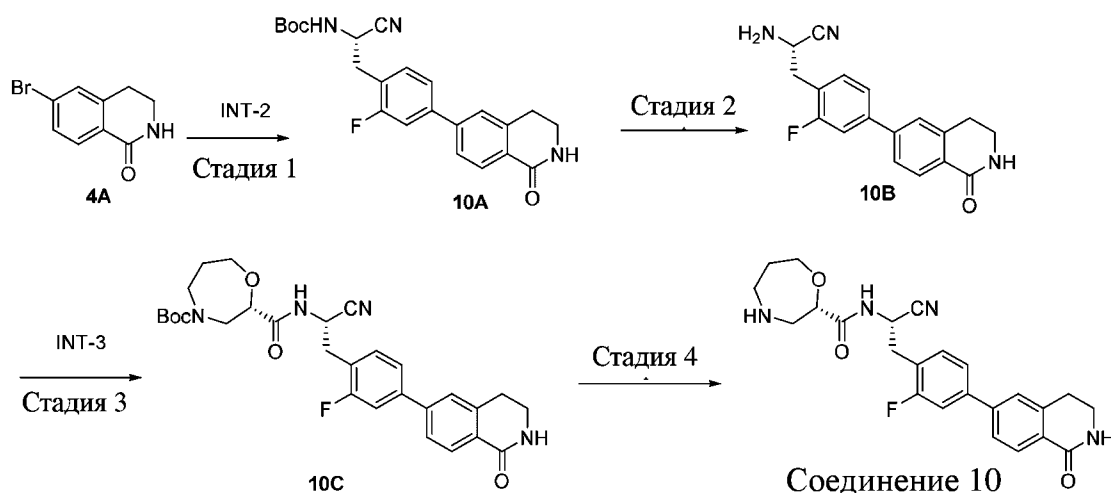
[0133] 9B (200 мг, 0,55 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем последовательно добавляли NATU (250 мг, 0,66 ммоль), DIEA (260 мг, 2,02 ммоль) и INT-3 (130 мг, 0,55 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:дихлорметан (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 9C (250 мг, выход: 76%). LCMS, масса/заряд = 594,18 [M+1]⁺

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-3'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 9)

[0134] 9C (250 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (220 мг, 1,26 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 3 часов, затем регулировали pH до значения, равного 7-8, насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 0,01: 1-0,1: 1) с получением указанного в заголовке соединения 9 (78 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 - 7,44 (m, 4H), 5,21 - 4,95 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,32 (d, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 2H). LCMS масса/заряд (ESI): масса/заряд = 494,13 [M+1]⁺

Пример 10. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 10)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил) карбамат (10A)

[0135] 4A (0,27 г, 1,2 ммоль), INT-2 (0,36 г, 0,92 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (71 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (0,28 г, 2,0 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл) и систему подвергали замещению азотом три раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3: 1-1: 1) с получением 10A в виде коричневого твердого вещества (0,32 г, выход: 84%). LCMS, масса/заряд = 410,2[M + 1]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)пропаннитрил (10B)

[0136] 10A (0,32 г, 0,78 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (60 мл) и затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 10B (0,24 г, выход: 100%). LCMS, масса/заряд = 310,2[M + 1]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(1-оксо-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (10C)

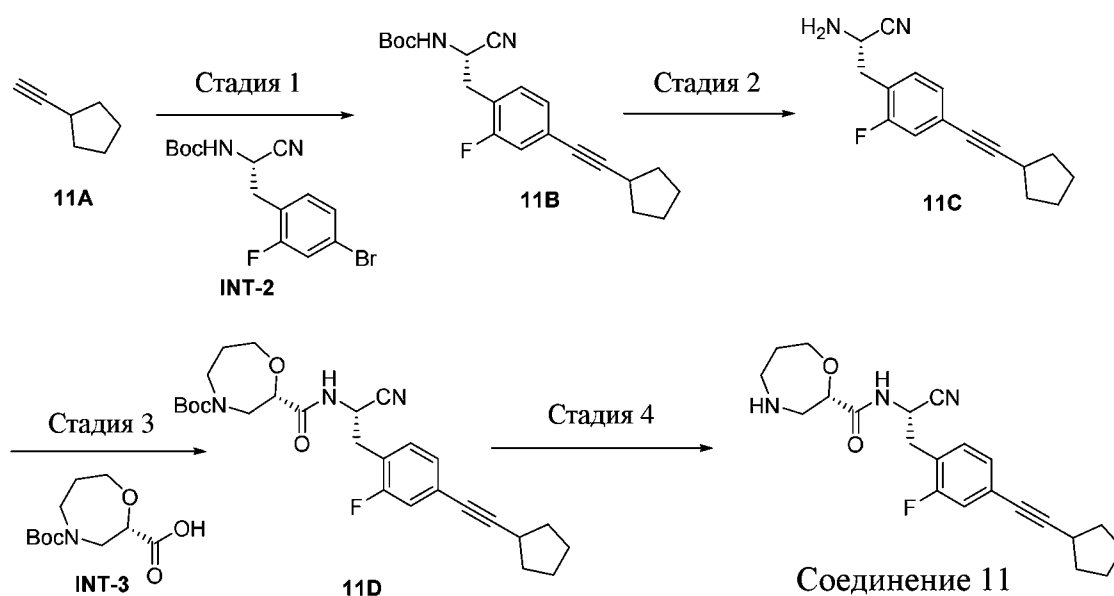
[0137] 10B (0,24 г, 0,78 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,25 г, 1,0 ммоль), диизопропилэтиламин (0,19 г, 1,5 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,38 г, 1 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 2: 1-1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 10C в виде бледно-желтого твердого вещества (0,25 г, выход: 60%).

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 10)

[0138] 10C (0,25 г, 0,47 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5,0 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (60 мл × 5). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 4: 1) с получением соединения 10 (0,12 г, выход: 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,79 - 2,61 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H). LC-MS масса/заряд = 437,2 [M+1]⁺

Пример 11. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(циклопентилэтинил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 11)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(4-(циклопентилэтинил)-2-фторфенил)этил)карбамат (11B)

[0139] 11A (66 мг, 0,70 ммоль), INT-2 (200 мг, 0,58 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (115,0 мг, 0,14 ммоль) и карбонат калия (193,2 мг, 1,4 ммоль) добавляли в многорлную колбу и затем добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (0,4 мл). Смесь подвергали замещению азотом 3 раза и затем обеспечивали протекание реакции при 95°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 11B в виде белого твердого вещества (172,0 мг, 83,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 300,1 [M-57+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(4-(циклопентилэтинил)-2-фторфенил)пропаннитрил (11C)

[0140] 11B (172 мг, 0,48 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 11C в виде бледно-желтого масла (130 мг, 100,0%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 257,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4-(циклопентилэтинил)-2-фторфенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (11D)

[0141] 11C (130 мг, 0,51 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли INT-3 (150 мг, 0,61 ммоль), HATU (230 мг, 0,61 ммоль) и DIPEA (200 мг, 1,53 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной

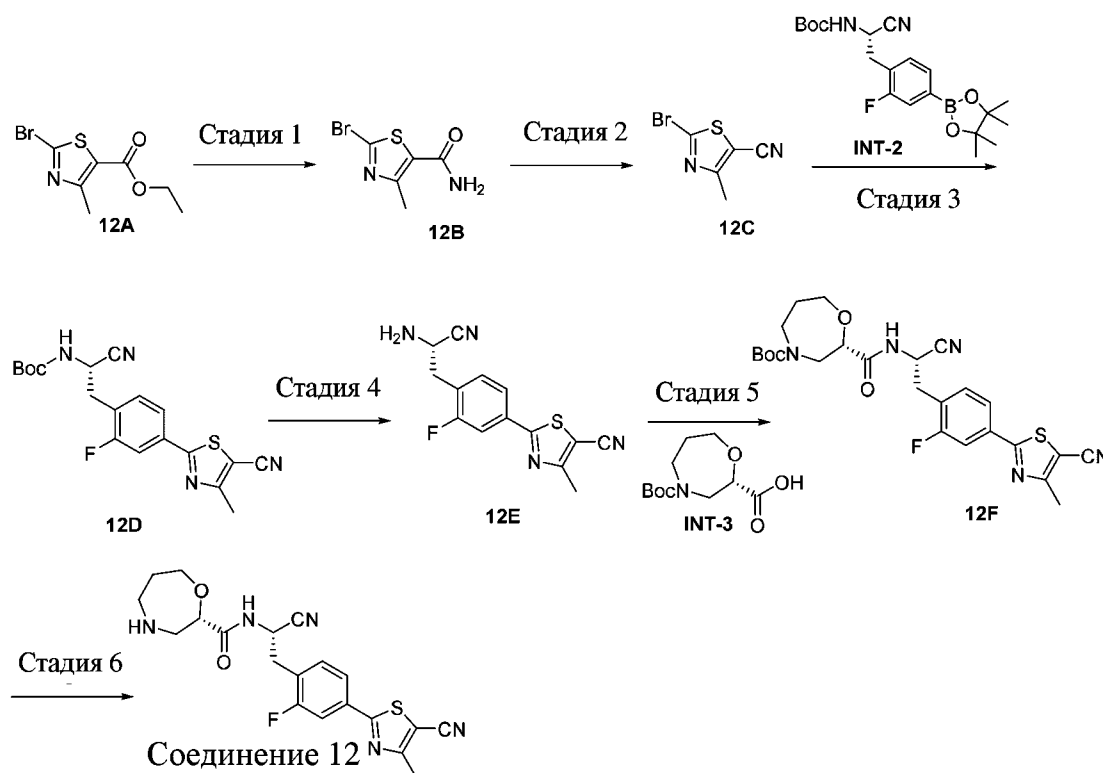
температуре в течение ночи. В систему добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл× 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 11D в виде белого твердого вещества (190,0 мг, 77,0%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 428,3 [M-57+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(циклопентилэтинил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 11)

[0142] 11D (190 мг, 0,39 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл× 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 30: 1) с получением соединения 11 (50,0 мг, 33,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,17 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,09 (q, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 384,2 [M+H]⁺.

Пример 12. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(5-циано-4-метилтиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 12)



Стадия 1. 2-Бром-4-метилтиазол-5-карбоксамид (12B)

[0143] 12A (1,20 г, 4,8 ммоль) растворяли в 30% водном растворе аммиака (30 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 12B в виде желтого твердого вещества (0,80 г, 75,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 221,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-Бром-4-метилтиазол-5-карбонитрил (12C)

[0144] 12B (0,55 г, 2,49 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл) и затем добавляли реагент Бургесса (1,19 г, 4,98 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 12C в виде белого твердого вещества (0,40 г, 80,1%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 203,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (S)-(1-Циано-2-(4-(5-циано-4-метилтиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил) трет-бутилкарбамат (12D)

[0145] 12C (199 мг, 0,98 ммоль), INT-2 (458,9 мг, 1,18 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (160,5 мг, 0,20 ммоль) и карбонат калия (270,9 мг, 1,96 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу и затем добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (0,4 мл). Смесь подвергали замещению азотом

3 раза и затем обеспечивали протекание реакции при 95°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 12D в виде желтого твердого вещества (172,0 мг, 45,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 331,0 [M-57+H]⁺.

Стадия 4. (S)-2-(4-(2-Амино-2-цианоэтил)-3-фторфенил)-4-метилтиазол-5-карбонитрил (12E)

[0146] 12D (172 мг, 0,45 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 12E в виде бледно-желтого масла (120 мг, 96,0%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 287,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4-(5-циано-4-метилтиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (12F)

[0147] 12E (120 мг, 0,42 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли INT-3 (120 мг, 0,50 ммоль), NATU (190 мг, 0,50 ммоль) и DIPEA (160 мг, 1,26 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. В систему добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения 12F в виде желтого твердого вещества (160,0 мг, 74,2%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 458,1 [M-57+H]⁺.

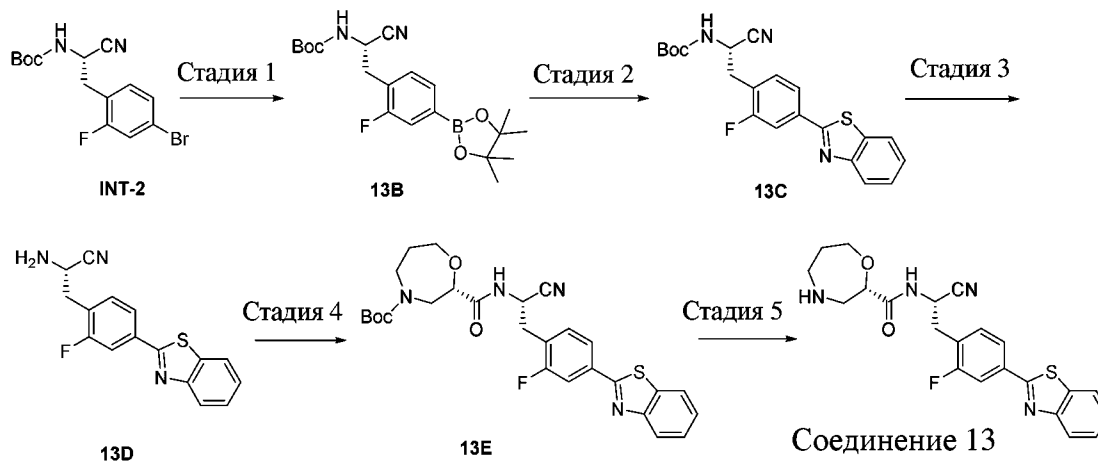
Стадия 6. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(5-циано-4-метилтиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 12)

[0148] 12F (160 мг, 0,31 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 30: 1) с получением указанного в заголовке соединения 12 (50,0 мг, 39,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 5,22-5,16 (m,

1H), 4,09 (q, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,19-1,82 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 414,2 [M+H]⁺.

Пример 13. (S)-N-((S)-2-(4-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 13)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат (13B)

[0149] INT-2 (5,00 г, 14,57 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и затем добавляли бис(пинаколато)дибор (4,81 г, 18,94 ммоль), ацетат калия (4,29 г, 43,71 ммоль) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (2,39 г, 2,91 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 6: 1) с получением указанного в заголовке соединения 13B в виде бесцветной жидкости (5,00 г, 87,93%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 391,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамат (13C)

[0150] 13B (0,40 г, 1,02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,4 мл) и затем добавляли 2-бромбензотиазол (0,26 г, 1,22 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,17 г, 0,20 ммоль) и карбонат калия (0,28 г, 2,04 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 90°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. в защитной атмосфере азота. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл).

Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 13C в виде бледно-желтой жидкости (0,24 г, 59,20%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 398,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-2-Амино-3-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)пропаннитрил (13D)

[0151] 13C (0,32 г, 0,81 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл), и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли по каплям для регулирования значения pH до приблизительно 8 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 13D в виде бесцветной жидкости (0,24 г, 99,65 %), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-2-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (13E)

[0152] 13D (0,24 г, 0,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), и затем добавляли INT-1 (0,26 г, 1,05 ммоль), диизопропилэтиламин (0,31 г, 2,43 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,46 г, 1,22 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 13E в виде бледно-желтого твердого вещества (0,25 г, 58,83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 469,2 [M-57+H]⁺.

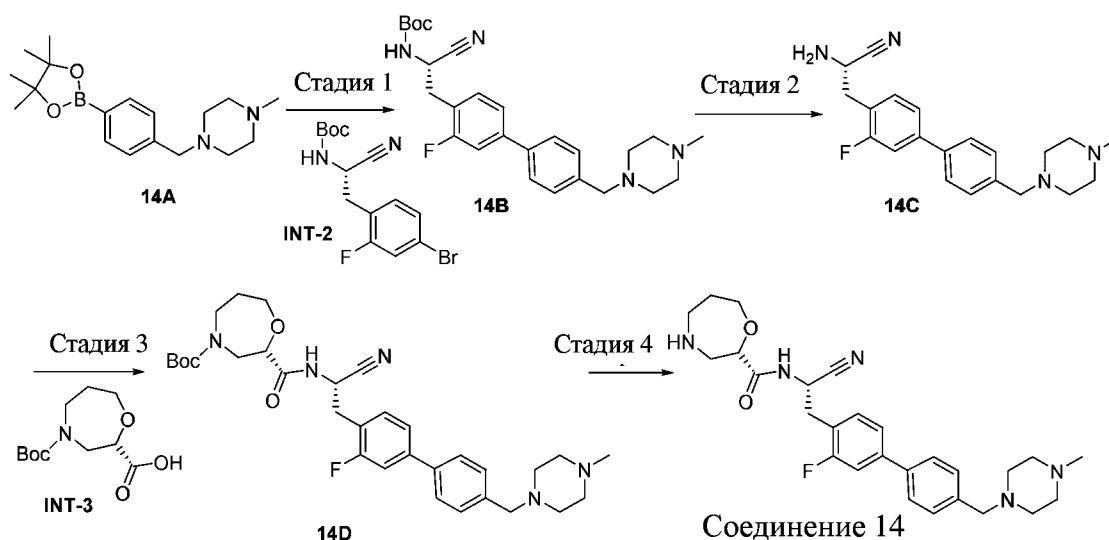
Стадия 5. (S)-N-((S)-2-(4-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 13)

[0153] 13E (0,32 г, 0,59 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (2,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната

натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 13 (30 мг, 14,72%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 5,21 (dd, 1H), 4,15 - 3,92 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,38 - 3,19 (m, 3H), 2,95 (dt, 3H), 1,87 (d, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 14)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-((1-циано-2-(3-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (14B)

[0154] 14A (2,54 г, 8,04 ммоль), INT-2 (2,3 г, 6,70 ммоль), карбонат калия (1,85 г, 13,4 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,98 г, 1,34 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (10 мл). Систему подвергали замещению азотом три раза, нагревали до 95°C, нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. и фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл) и фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол : дихлорметан (об./об.) = 0%-15%) с получением указанного в заголовке соединения 14B в виде темно-коричневого твердого вещества (3,00 г, 99,0%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(3-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаннитрил (14C)

[0155] 14B (3,26 г, 7,2 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (40 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (40 мл) и дихлорметан (80 мл). Регулировали значение pH полученной смеси до щелочного бикарбонатом натрия, органическую фазу отделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол : дихлорметан (об./об.) = 0%-10%) с получением указанного в заголовке соединения 14C в виде темного коричневого масла (2,32 г, 91,3%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 353,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(3-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (14D)

[0156] 14C (500 мг, 1,42 ммоль), INT-3 (348 мг, 1,42 ммоль), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (648 мг, 1,70 ммоль) и DIPEA (366 мг, 2,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3), органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол : дихлорметан (об./об.) = 0%-10%) с получением указанного в заголовке соединения 14D в виде желтого твердого вещества (400 мг, 48,6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 580,3 [M+H]⁺.

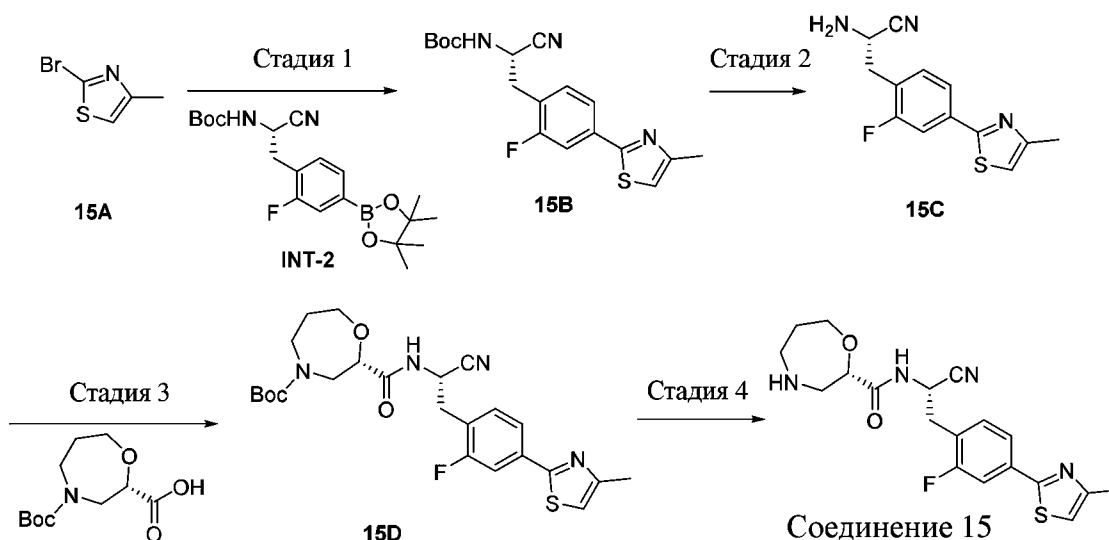
Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 14)

[0157] 14D (400 мг, 0,69 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (74 мг, 0,69 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и смесь перемешивали в условиях бани с ледяной водой. Трифторметансульфонат трет-бутилдиметилсилила (550 мг, 2,07 ммоль) добавляли по каплям в реакционную колбу. После завершения добавления по каплям баню с ледяной водой удаляли и смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл × 2), органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол : дихлорметан (об./об.) = 0%-15%) с получением указанного в заголовке соединения 14 (57 мг, 17,2%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 480,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 5,04 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,73 (ddd, 1H), 3,48 (s, 2H),

3,19 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,35 (d, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,74 (ddd, 2H).

Пример 15. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 15)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)этил)карбамат (15B)

[0158] 15A (0,23 г, 1,28 ммоль), INT-2 (0,50 г, 1,28 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (94 мг, 0,13 ммоль) и карбонат калия (0,53 г, 3,84 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (27 мл) и воды (3 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 15B (0,25 г, 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 362,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)пропаннитрил (15C)

[0159] 15B (0,25 мг, 0,68 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (4 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 20 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей части растворителя. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли к остатку и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан

: метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 15C (0,17 г, 96%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 262,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)этил) карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (15D)

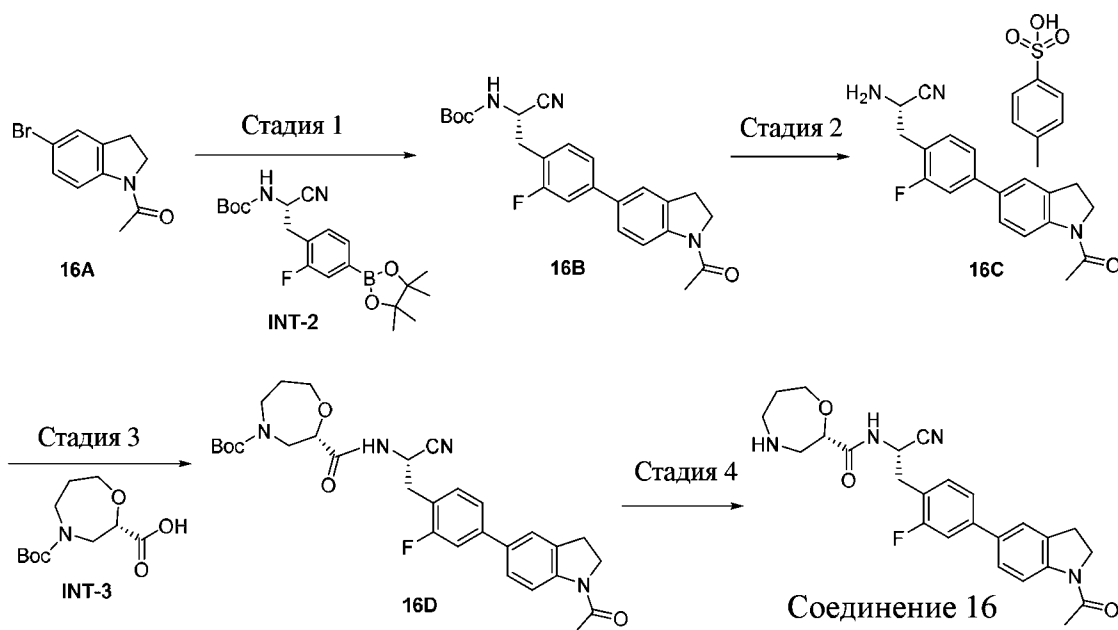
[0160] INT-3 (0,18 г, 0,73 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли HATU (0,42 г, 1,09 ммоль) и DIPEA (0,28 г, 2,19 ммоль) в защитной атмосфере азота. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. добавляли 15C (0,19 г, 0,73 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл $\times$ 5). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 15D (0,26 г, 73%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 489,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 15)

[0161] 15D (0,26 г, 0,53 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (4,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 15 (80 мг, 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,31 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 14,0, 9,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,92 (p, J = 5,6 Гц, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 389,1 $[M+H]^+$.

Пример 16. (S)-N-((S)-2-(4-(1-Ацетилиндолин-5-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 16)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-2-(4-(1-ацетилиндолин-5-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамат (16B)

[0162] 16A (0,200 г, 0,83 ммоль), INT-2 (0,323 г, 0,83 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,067 г, 0,083 ммоль) и карбонат калия (0,343 г, 2,49 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), добавляли воду (2 мл) и затем смесь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и растворяли дихлорметаном и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 16B в виде белого твердого вещества (0,100 г, 28,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 424,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-3-(4-(1-Ацетилиндолин-5-ил)-2-фторфенил)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (16C)

[0163] 16B (0,100 г, 0,24 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и затем добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,134 г, 0,71 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали один раз ацетонитрилом (1 мл) и подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения 16C в виде белого твердого вещества (0,100 г, 85,5%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-2-(4-(1-ацетилиндолин-5-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (16D)

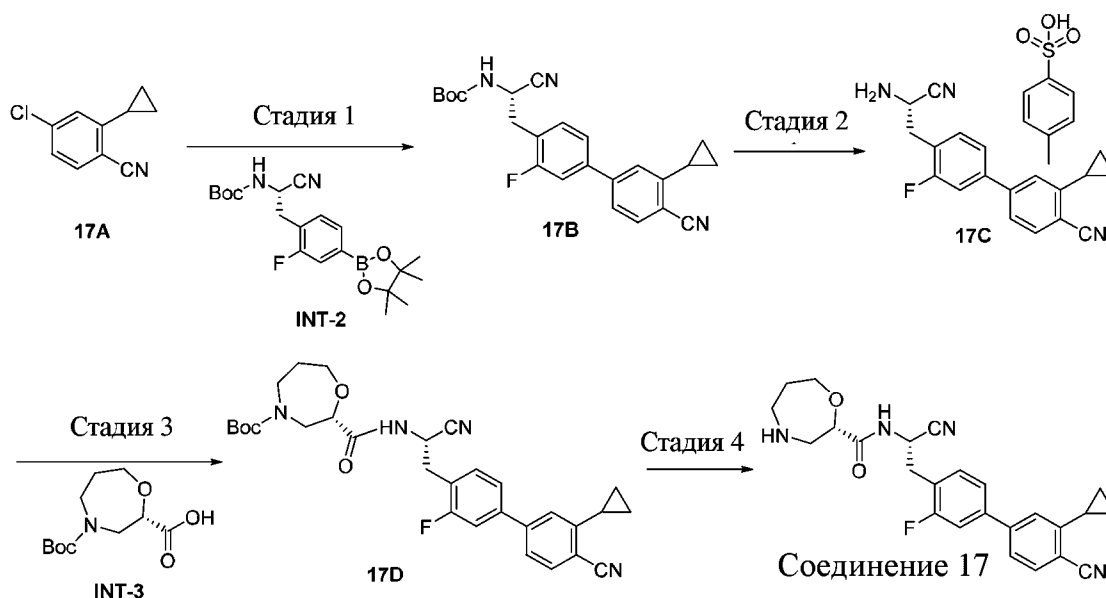
[0164] INT-3 (0,074 г, 0,303 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и затем добавляли триэтиламин (0,061 г, 0,606 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,115 г, 0,303 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа при перемешивании и затем добавляли 16С (0,100 г, 0,202 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта 16D, который непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 549,2 [M-H]⁻.

Стадия 4. (S)-N-((S)-2-(4-(1-Ацетилиндолин-5-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 16)

[0165] Неочищенный продукт 16D растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,134 г, 0,71 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (25 мл) и добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 16 (27 мг, выход за две стадии: 29,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 4H), 5,14 (dd, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 3H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 5H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 451,2 [M+H]⁺.

Пример 17. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-циано-3'-циклопропил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 17)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(4'-циано-3'-циклопропил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (17B)

[0166] 17A (0,300 г, 1,67 ммоль), INT-2 (0,646 г, 1,67 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,134 г, 0,167 ммоль) и карбонат калия (0,686 г, 4,98 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), добавляли воду (3 мл) и затем смесь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и растворяли дихлорметаном и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 17B в виде белого твердого вещества (0,380 г, 55,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 406,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4'-(2-Амино-2-цианоэтил)-3-циклопропил-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-4-метил-бензолсульфонат (17C)

[0167] 17B (0,380 г, 0,94 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и затем добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (534 г, 2,81 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали один раз ацетонитрилом (2 мл) и подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения 17C в виде белого твердого вещества (0,360 г, 80,5%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4'-циано-3'-циклопропил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (17D)

[0168] INT-3 (0,123 г, 0,503 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и затем

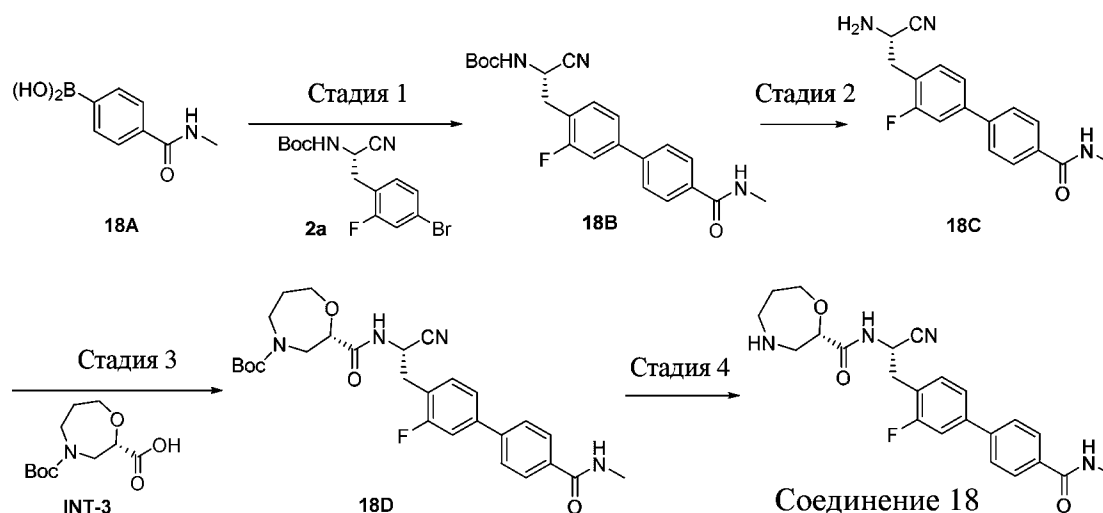
добавляли триэтиламин (0,101 г, 1,00 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,193 г, 0,503 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем добавляли 17C (0,160 г, 0,335 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта 17D, который непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 531,2 [M-H]⁻.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-циано-3'-циклопропил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 17)

[0169] Неочищенный продукт 17D растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,190 г, 1,00 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (25 мл) и добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 17 (60 мг, выход за две стадии: 41,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,15 (dt, 1H), 4,22 (dt, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 3H), 2,34 (ddd, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 0,92 - 0,83 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 433,2 [M+H]⁺.

Пример 18. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 18)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(3-фтор-4'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (18B)

[0170] 18A (0,50 г, 1,46 ммоль), 2a (0,26 г, 1,46 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,11 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (0,61 г, 4,38 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (27 мл) и воды (3 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 18B (0,34 г, 59%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 398,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4'-(2-Амино-2-цианоэтил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (18C)

[0171] 18B (0,34 мг, 0,86 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (4 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 20 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей части растворителя. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли к остатку и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 18C (0,22 г, 87%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(3-фтор-4'-(метилкарбамоил)-[1,1'-

бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (18D)

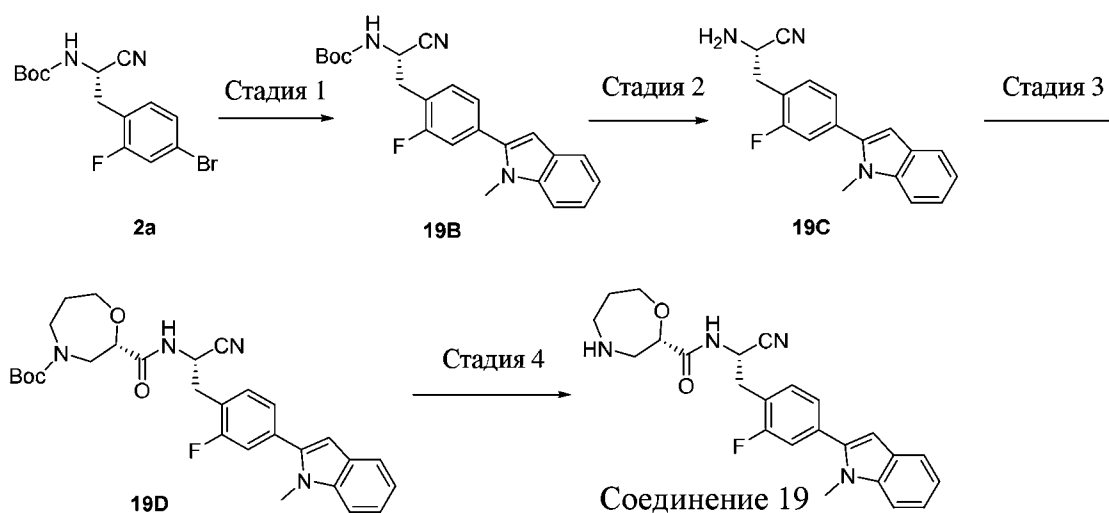
[0172] INT-3 (0,23 г, 0,76 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли HATU (0,43 г, 1,14 ммоль) и DIPEA (0,29 г, 2,28 ммоль) в защитной атмосфере азота. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. добавляли 18C (0,23 г, 0,76 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 5). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 18D (0,31 г, 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 469,2 [M-56+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(метилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 18)

[0173] 18D (0,31 г, 0,59 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (4,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 18 (50 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,2 [M+H]⁺.

Пример 19. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-1H-индол-2-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 19)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-1H-индол-2-ил)фенил)этил)карбамат (19B)

[0174] 2a (0,40 г, 1,17 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,4 мл) и затем добавляли пинаколовый сложный эфир 1-метил-2-индолбороновой кислоты (0,39 г, 1,52 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,19 г, 0,23 ммоль) и карбонат калия (0,32 г, 2,34 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 90°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. в защитной атмосфере азота. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 10: 1, 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 19B в виде белого твердого вещества (0,25 г, 54,31%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 394,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(1-метил-1H-индол-2-ил)фенил)пропаннитрил (19C)

[0175] 19B (0,37 г, 0,94 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,54 г, 2,82 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенную

органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 1: 1) с получением указанного в заголовке соединения 19С в виде бледно-желтого твердого вещества (0,25 г, 90,67%). LC-MS (ESI): масса/заряд =294,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-1H-индол-2-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (19D)

[0176] 19С (0,25 г, 0,85 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,21 г, 0,85 ммоль), диизопропилэтиламин (0,55 г, 4,25 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,32 г, 0,85 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 19D в виде белого твердого вещества (0,40 г, 90,39%). LC-MS (ESI): масса/заряд =485,1 [M-57+H]⁺.

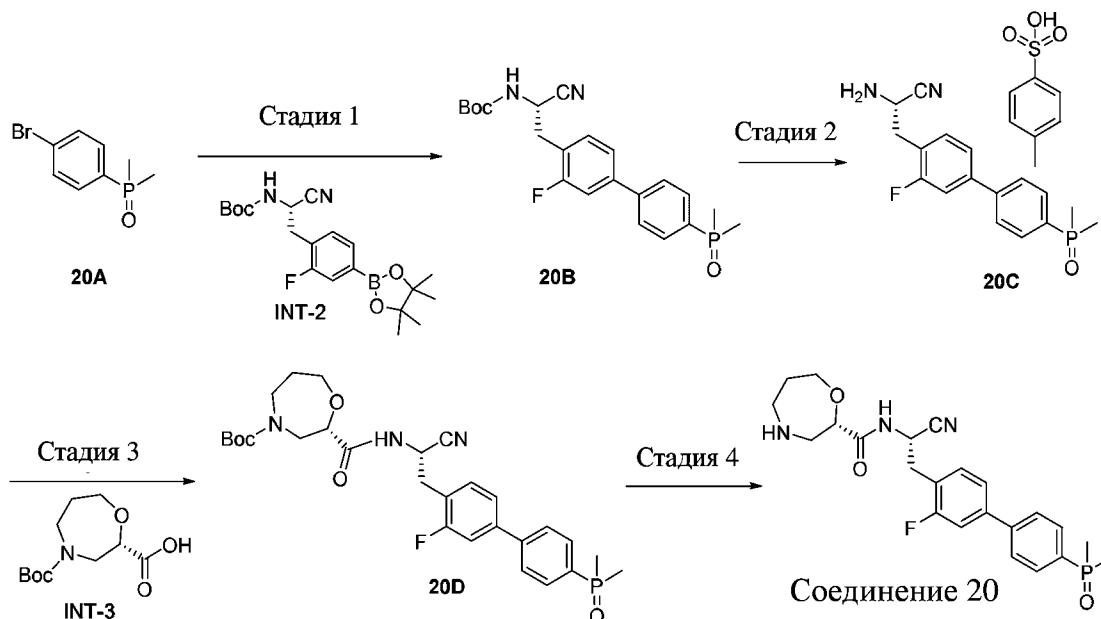
Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-1H-индол-2-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 19)

[0177] 19D (0,40 г, 0,77 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,44 г, 2,31 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения рН до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 19 в виде бледно-желтого твердого вещества (0,15 г, 46,33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H), 7,46 - 7,03 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 5,25 - 5,09 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 4H), 3,37 (dd, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,12 - 2,86 (m, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд =421,2 [M+H]⁺.

Пример 20. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-

ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 20)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(4'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (20B)

[0178] 20A (0,200 г, 1,29 ммоль), INT-2 (0,502 г, 1,29 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,105 г, 0,129 ммоль) и карбонат калия (0,534 г, 3,87 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), добавляли воду (3 мл) и заСтадия 1 есь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали протекание реакции при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и растворяли дихлорметаном и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 20B в виде белого твердого вещества (0,420 г, 78,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 417,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(4'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (20C)

[0179] 20B (0,420 г, 1,01 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл), и затем добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,575 г, 3,03 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали один раз ацетонитрилом (2 мл) и подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения 20C в виде белого твердого вещества (0,500 г, 99,9%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-

бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (20D)

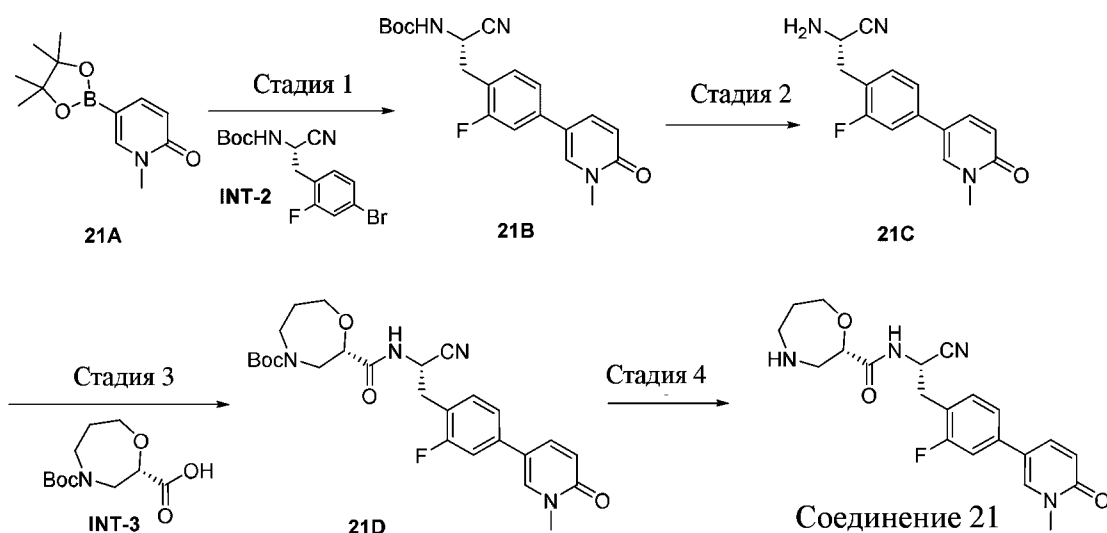
[0180] INT-3 (0,148 г, 0,605 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и затем добавляли триэтиламин (0,124 г, 1,23 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,230 г, 0,605 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа при перемешивании и затем добавляли 20С (0,200 г, 0,41 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта 20D, который непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 542,2 [M-H]⁻.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-(диметилфосфорил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамида (соединение 20)

[0181] Неочищенный продукт 20D растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,234 г, 1,23 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (25 мл) и добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 20 (60 мг, выход за две стадии: 33,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 5,18 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,78 (d, 6H), 1,38 (dd, 1H), 1,22 (dd, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 444,3 [M+H]⁺.

Пример 21. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамида (соединение 21)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)этил)карбамат (21B)

[0182] Реагирующее вещество 21A (0,47 г, 2,0 ммоль) и INT-2 (0,69 г, 2,0 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и затем добавляли карбонат калия (0,83 г, 6,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,15 г, 0,2 ммоль). Смесь находилась в защитной атмосфере с замещением азотом, и обеспечивали протекание в ней реакции при 100°C. С помощью TLC и LC-MS продемонстрировали, что все еще присутствует небольшое количество исходных материалов. Реакционный раствор концентрировали и подвергали ротационному выпариванию, затем растворяли в DCM и отфильтровывали с отсасыванием через целит и фильтрат подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (EA/PE = 0%-40%) с получением указанного в заголовке соединения 21B в виде бледно-желтого твердого вещества (0,50 г, 67,3%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 372,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (21C)

[0183] 21B (0,5 г, 1,35 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (10 мл). После обеспечения протекания реакции в смеси при 50°C в течение 0,5 ч. обнаружение посредством TLC продемонстрировало завершение реакции с участием субстрата. Муравьиную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания при низкой температуре и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до 8-10. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (DCM : CH_3OH = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 21C в виде бледно-желтой жидкости (0,35 г, 95,6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 272,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (21D)

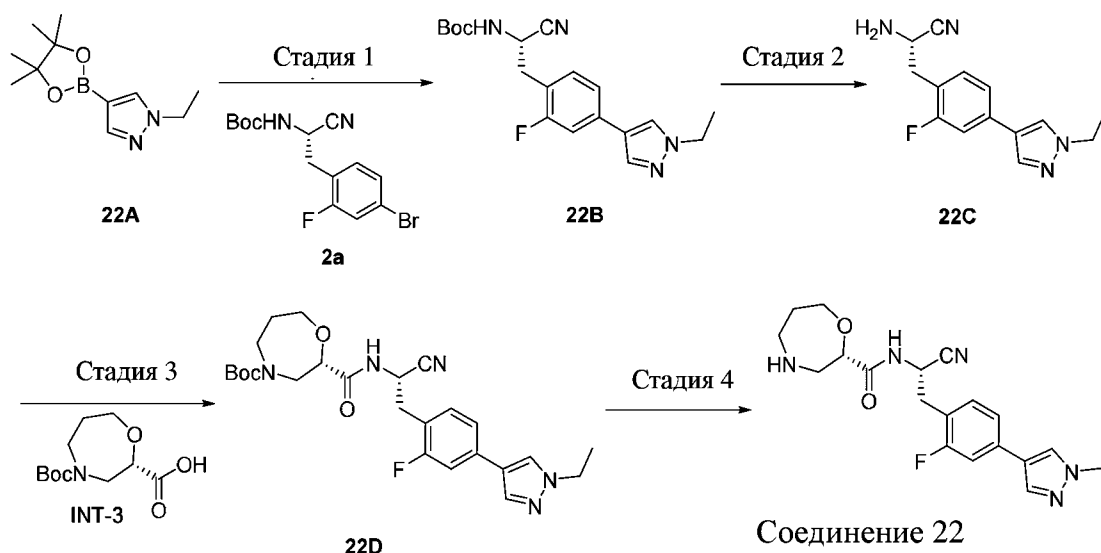
[0184] INT-3 (0,32 г, 1,29 ммоль), HATU (0,59 г, 1,55 ммоль) и DIPEA (0,5 мл) растворяли в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин. добавляли 21C (0,35 г, 1,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Обнаружение посредством TLC продемонстрировало, что реакция завершена. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE: EA = 1: 1) с получением указанного в заголовке соединения 21D (0,4 г, 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 443,1 [M-56+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 21)

[0185] 21D (0,4 г, 0,8 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (10 мл). После перемешивания смеси при 50°C в течение 0,5 ч. обнаружение посредством TLC продемонстрировало завершение реакции с участием субстрата. Муравьиную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания при низкой температуре и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до 8-10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (DCM : CH₃OH = 10: 1) с получением соединения 21 (0,2 г, 62,7%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 399,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71-8,69 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87-7,84(m, 1H), 7,48-7,37(m, 3H), 6,48-6,46 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25-3,09 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H),.

Пример 22. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 22)



Стадия 1. (S)-трет-Бутил-(1-циано-2-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)карбамат (22B)

[0186] 2a (0,32 г, 1,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли промежуточное соединение 1 (0,5 г, 1,46 ммоль), карбонат калия (0,61 г, 4,38 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,11 г, 0,15 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 22B в виде бесцветной жидкости (0,44 г, 84,1%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 359,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)пропаннитрил (22C)

[0187] 22B (0,40 г, 1,12 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (10 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли по каплям для регулирования значения pH до приблизительно 8 и органический слой разделяли. Оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 22C в виде бесцветной жидкости (0,29 г, 100%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 3. (S)-трет-Бутил-2-(((S)-1-циано-2-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (22D)

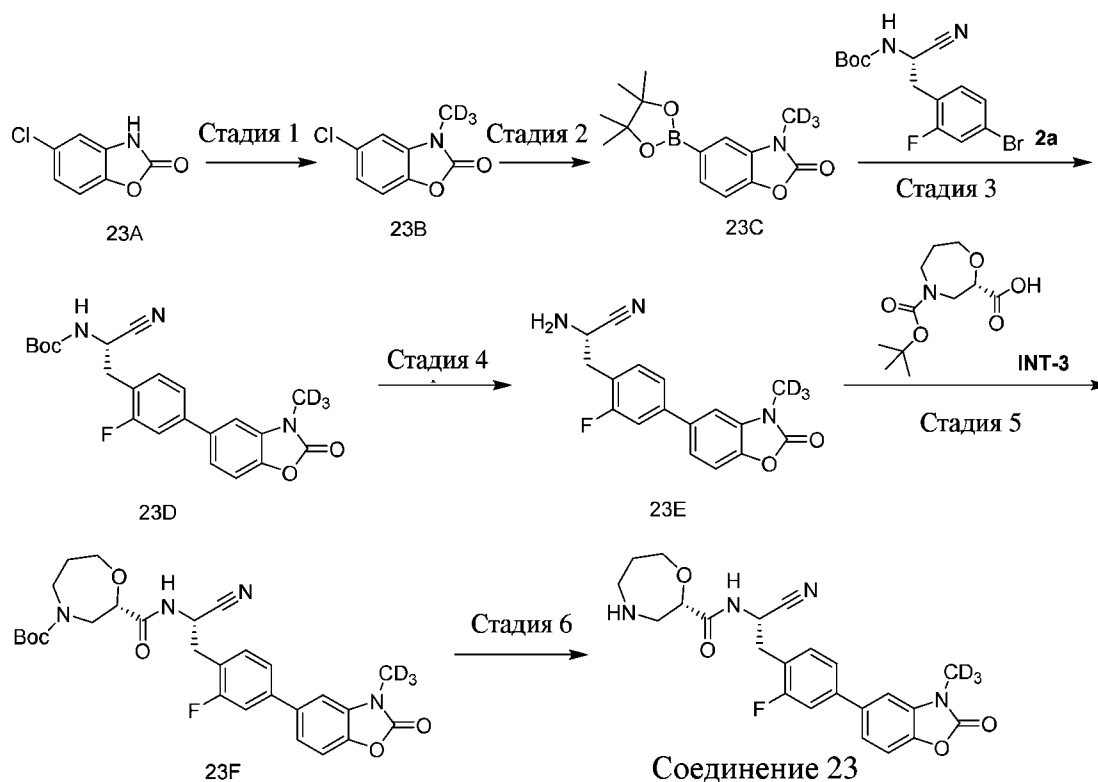
[0188] 22C (0,30 г, 1,16 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,28 г, 1,16 ммоль), диизопропилэтиламин (0,45 г, 3,48 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,66 г, 1,74 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 22D в виде бледно-желтого твердого вещества (0,30 г, 53,3%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 430,1 [M-57+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 22)

[0189] 22D (0,15 г, 0,31 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (2,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 22 (80 мг, 66,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 9,10 - 9,08 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 5,82 - 4,76 (m, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 386,1 [M+H]⁺.

Пример 23. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-(метил-d₃))-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 23)



Стадия 1. 5-Хлор-3-(метил-d3)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (23B)

[0190] 23A (5 г, 29,49 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) и затем добавляли карбонат цезия (10,57 г, 32,44 ммоль) и дейтерированный йодметан (4,28 г, 29,52 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 25°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (60 мл) и фильтровали и осадок на фильтре собирали, растворяли дихлорметаном и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 23B в виде коричневого твердого вещества (5,4 г, выход: 98,1%). LCMS, масса/заряд = 187,0 [M+1]⁺.

Стадия 2. 3-(Метил-d3)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (23C)

[0191] Соединение 23B (5,4 г, 28,94 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (54 мл) и затем добавляли пинаколборан (12,49 г, 49,20 ммоль), ацетат калия (8,52 г, 86,82 ммоль), ацетат палладия (652 мг, 2,89 ммоль) и X-Phos (2,73 г, 5,79 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE : EA (об./об.) = 1: 0-10: 1) с получением 23C в виде белого твердого вещества (7,2 г, выход: 89,8%). LC-MS, масса/заряд = 279,2 [M+1]⁺

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(3-(метил-d3)-2-оксо-2,3-

дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамат (23D)

[0192] Соединение 23C (2,0 г, 7,19 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл), и затем добавляли 2a (2,47 мг, 7,19 ммоль). Затем последовательно добавляли карбонат калия (2,98 г, 21,57 ммоль), ацетат палладия (161 мг, 0,72 ммоль) и X-Phos (686 мг, 1,44 ммоль). После завершения добавления смесь подвергали замещению азотом 3 раза, нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно концентрировали и полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE : EA (об./об.) = 1: 0-5: 1) с получением соединения 23D в виде белого твердого вещества (2,57 г, 86,2%). LCMS, масса/заряд = 415,3 [M+1]⁺

Стадия 4. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(3-(метил-d3)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)пропаннитрил (23E)

[0193] Соединение 23D (1 г, 2,41 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (10 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) для регулирования значения pH до 7-8. Затем полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 23E в виде бледно-желтого твердого вещества (710 мг, 93,5%). LCMS, масса/заряд = 315,2 [M+1]⁺

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(3-(метил-d3)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (23F)

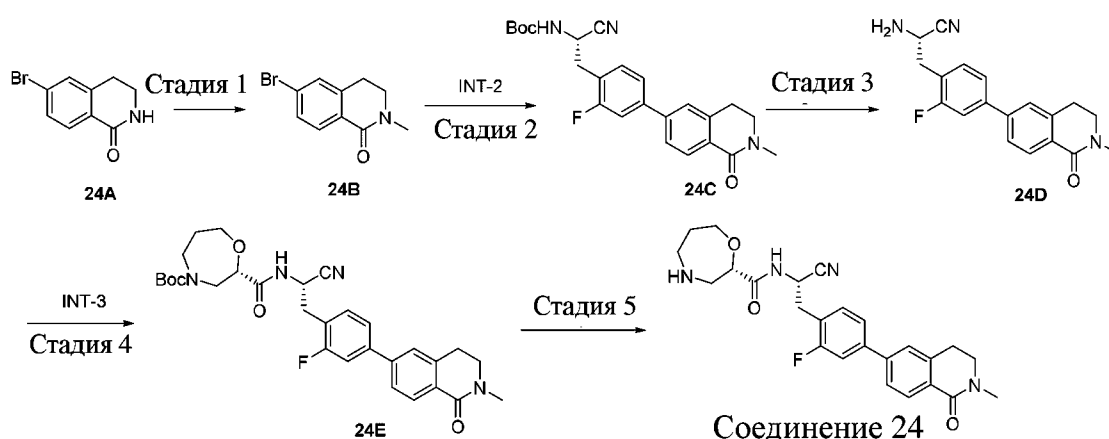
[0194] В защитной атмосфере азота соединение 23E (656 мг, 2,07 ммоль) растворяли в DMF (7 мл) и затем добавляли INT-3 (510 мг, 2,07 ммоль), диизопропилэтиламин (1,34 г, 10,35 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (1,18 г, 3,10 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 25°C и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали и полученный остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE : EA (об./об.) = 1: 0-1: 1) с получением соединения 23F в виде желтого твердого вещества (837 мг, 74,7%). LCMS, масса/заряд = 486,3 [M-tBu+1]⁺

Стадия 6. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-(метил-d3)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксаимид (соединение 23)

[0195] Соединение 23F (837 мг, 1,55 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (3 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) для регулирования значения pH до 7-8. Затем полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колонки для препаративной жидкостной хроматографии (условия для препаративной жидкостной хроматографии: C18 препаративная колонка с обращенной фазой, подвижная фаза: деионизированная вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты (A), и ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты (B), градиентное элюирование, содержание подвижной фазы B = 5%-50%, время элюирования: 15 мин., скорость потока: 12 мл/мин., и температура колонки: 30°C; и время удерживания: 3,7 мин.) с получением соединения 23 (300 мг, выход: 43,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 7,65 (d, J=1,8, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H). LCMS масса/заряд = 442,1 [M + 1]⁺

Пример 24. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксаимид (соединение 24)



Стадия 1. 6-Бром-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (24B)

[0196] 24A (0,57 г, 2,5 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (20 мл) и смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. Гидрид натрия (0,12 г, 3,0 ммоль, 60 вес.%) добавляли частями. После добавления обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при таких условиях в течение 20 минут и затем в систему добавляли

по каплям йодметан (0,51 г, 3,6 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 минут. Для гашения реакции добавляли воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 6: 1) с получением целевого соединения, т. е. 6-бром-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (24В), в виде желтого твердого вещества (0,48 г, выход: 79%).

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)карбамат (24С)

[0197] 24В (0,29 г, 1,2 ммоль), INT-2 (0,39 г, 1,0 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (71 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (0,28 г, 2,0 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл) и систему подвергали замещению азотом три раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 3: 1-2: 1) с получением 24С в виде коричневого твердого вещества (0,35 г, выход: 83%). LCMS, масса/заряд = 424,2[M + 1]⁺.

Стадия 3. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)пропаннитрил (24D)

[0198] 24С (0,35 г, 0,83 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (60 мл) и затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения рН до приблизительно 8. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 24D (0,24 г, выход: 89%).

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (24E)

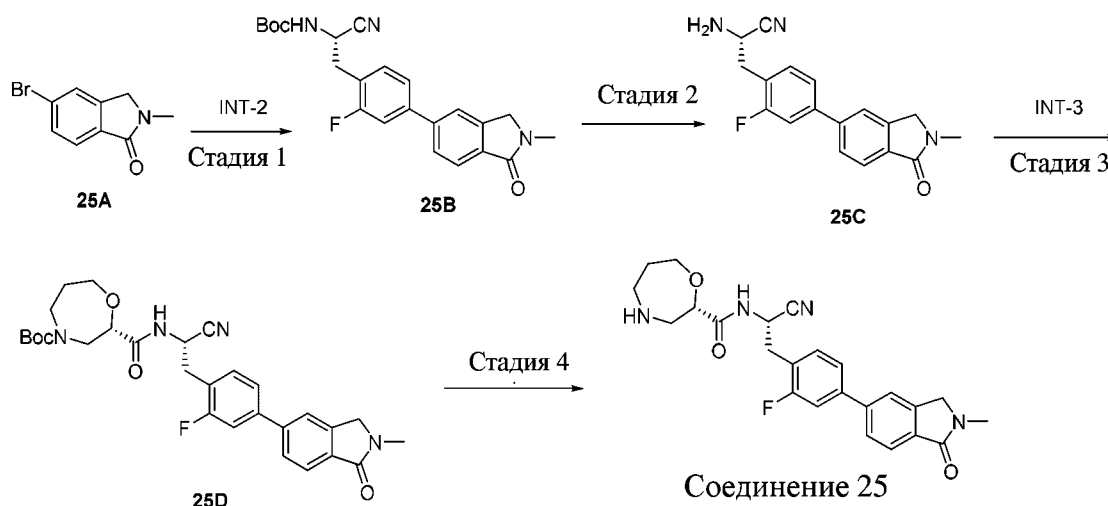
[0199] 24D (0,24 г, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,25 г, 1,0 ммоль), диизопропилэтиламин (0,19 г, 1,5 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,38 г, 1 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 2: 1-1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 24E в виде бледно-желтого твердого вещества (0,28 г, выход: 69%).

Стадия 5. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 24)

[0200] 24E (0,28 г, 0,51 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (60 мл × 5). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10: 1) с получением соединения 24 (0,18 г, выход: 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,37 - 3,16 (m, 4H), 3,08 - 3,01 (m, 4H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,89 - 2,65 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 451,3 [M+H]⁺.

Пример 25. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 25)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамат (25B)

[0201] 25A (0,27 г, 1,2 ммоль), INT-2 (0,36 г, 0,92 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (71 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (0,28 г, 2,0 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл) и систему подвергали замещению азотом три раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3: 1-2: 1) с получением 25B в виде коричневого твердого вещества (0,36 г, выход: 95%). LCMS, масса/заряд = 410,1[M+1]⁺.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пропаннитрил (25C)

[0202] 25B (0,36 г, 0,88 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (60 мл) и затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 25C (0,28 г, выход: 100%). LCMS, масса/заряд = 310,1[M+1]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (25D)

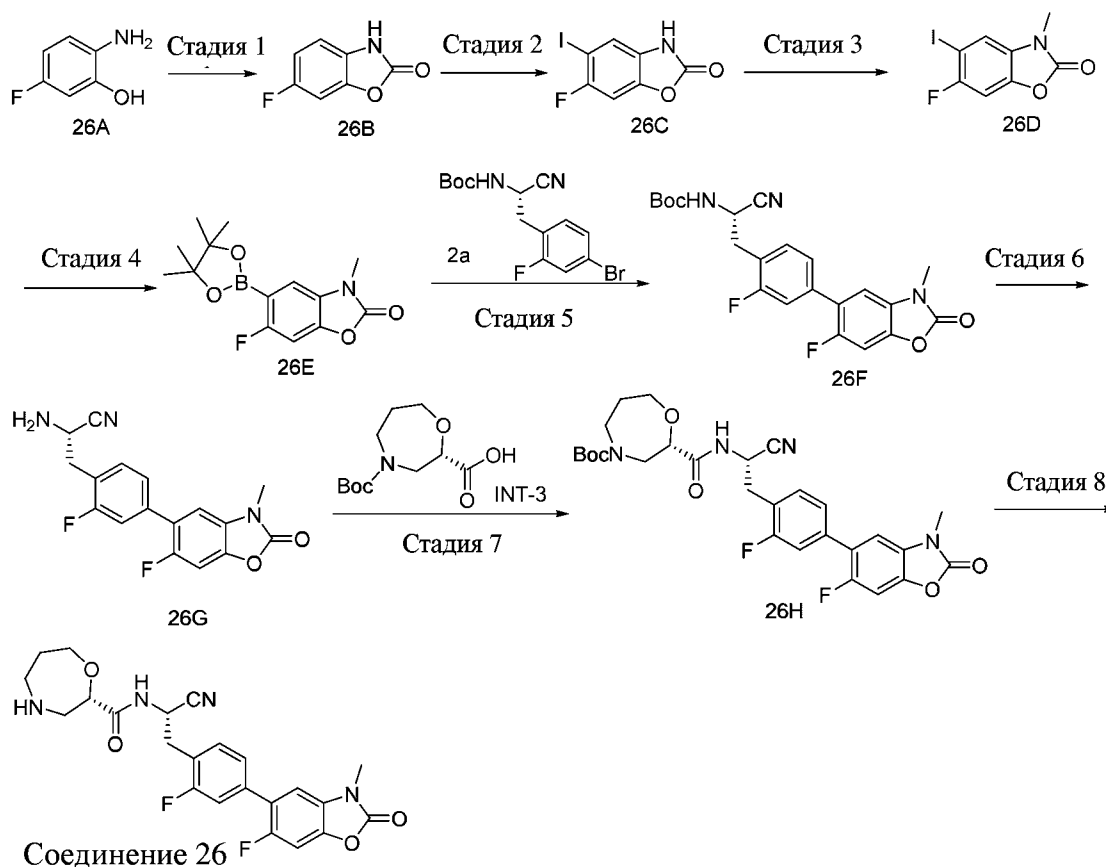
[0203] 25C (0,28 г, 0,88 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,25 г, 1,0 ммоль), диизопропилэтиламин (0,19 г, 1,5 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,38 г, 1 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 2: 1-1: 2) с получением указанного в заголовке соединения 25D в виде бледно-желтого твердого вещества (0,29 г, выход: 60%).

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 25)

[0204] 25D (0,29 г, 0,55 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (60 мл × 5). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10: 1) с получением соединения 25 (0,15 г, выход: 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ8,84 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 5,07 (q, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (dd, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,45 - 3,13 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 1,90 - 1,74(m, 2H). LC-MS масса/заряд =437,2 [M+1]⁺

Пример 26. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 26)



Стадия 1. 6-Фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он (26B)

[0205] 26A (10 г, 78,67 ммоль) растворяли в безводном DMF (130 мл), раствор N,N'-карбонилдиимидзола (15,31 г, 94,40 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли по каплям в условиях ледяной бани и после добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 600 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (100 мл × 4). Органические слои объединяли, промывали противотоком насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 26B (11 г, 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 154,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 6-Фтор-5-йодбензо[d]оксазол-2(3H)-он (26C)

[0206] 26B (3 г, 19,59 ммоль) растворяли в серной кислоте (40 мл) и добавляли частями N-йодсукцинимид (5,29 г, 23,51 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 40°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в 500 мл воды и экстрагировали с помощью ЕА (50 мл × 5). Органические слои объединяли, промывали противотоком насыщенного солевого раствора бикарбоната натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 26С (1,1 г, 20%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 280,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 6-Фтор-5-йод-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он (26D)

[0207] 26С (1 г, 3,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли карбонат калия (0,59 г, 4,30 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. и переносили в условия с комнатной температурой. Йодметан (1,02 г, 7,16 ммоль) добавляли по каплям, и обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые вещества удаляли посредством фильтрования. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (50 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, промывали противотоком насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 26D (0,92 г, 88%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 294,0 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 6-Фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (26Е)

[0208] 26D (0,92 г, 3,14 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,96 г, 3,77 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,23 г, 0,31 ммоль) и ацетат калия (0,92 г, 9,42 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 120 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (30 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, промывали противотоком насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения 26Е (0,52 г, 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,37 (s, 12H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 294,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамат (26F)

[0209] 2а (0,62 г, 1,81 ммоль), 26Е (0,53 г, 1,81 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,13 г, 0,18 ммоль) и карбонат калия (0,75 г, 5,43 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (27 мл) и воды (3 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50

мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 26F (0,6 г, 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 430,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)пропаннитрил (26G)

[0210] 26F (0,6 г, 1,40 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (3 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 20 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей части растворителя. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли к остатку и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 26G (0,36 г, 78%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 330,0 [M+H]⁺.

Стадия 7. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (соединение 26H)

[0211] INT-3 (0,26 г, 1,06 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли HATU (0,6 г, 1,59 ммоль) и DIPEA (0,41 г, 3,18 ммоль) в защитной атмосфере азота. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. добавляли 26G (0,35 г, 1,06 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл × 5). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 26H (0,33 г, 56%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 501,1 [M+H]⁺.

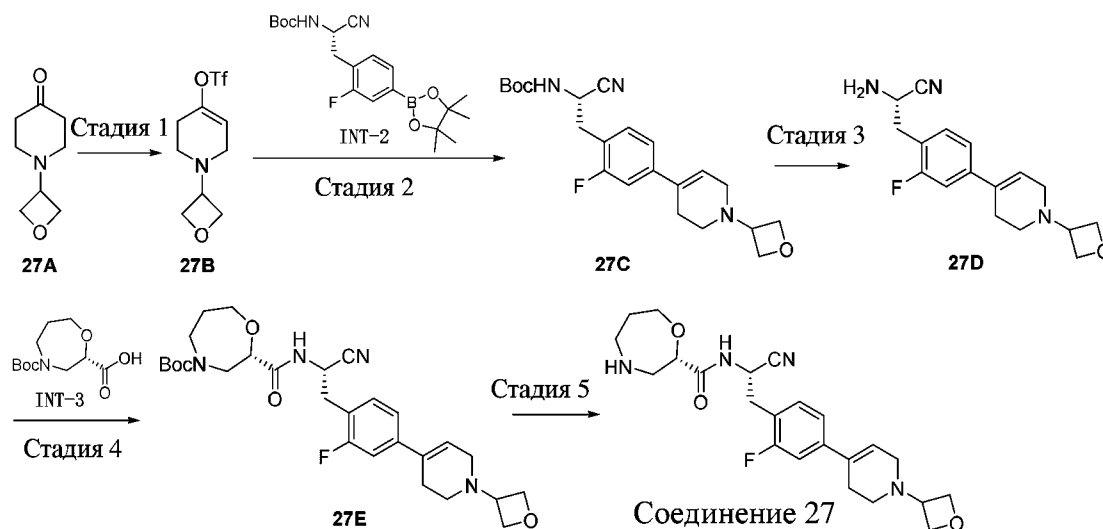
Стадия 8. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(6-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 26)

[0212] 26H (0,33 г, 0,59 ммоль) растворяли в безводной муравьиной кислоте (3 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей

части растворителя. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл) добавляли к остатку и полученную смесь многократно экстрагировали с помощью ЕА до практически полного удаления любого продукта в водном слое. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10: 1) с получением соединения 26 (120 мг, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47 - 7,22 (m, 5H), 5,17 (dd, $J = 8,8, 6,8$ Гц, 1H), 4,13 (dd, $J = 8,8, 3,6$ Гц, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (dd, $J = 14,4, 8,6$ Гц, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид



Стадия 1. 1-(Оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илтрифторметансульфонат (27B)

[0213] При -78°C в защитной атмосфере азота LDA (2,6 мл, 5,2 ммоль) медленно добавляли по каплям в 27A (400 мг, 2,6 ммоль, получено со ссылкой на WO 2016/172496 A1) в THF (4,0 мл). Перемешивание продолжали в течение 30 минут при данной температуре и затем добавляли по каплям раствор N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилина (1,40 г, 3,9 ммоль) в THF (2,0 мл). Обеспечивали нагревание естественным образом полученной смеси до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 1 часа. Добавляли воду (5 мл) для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (5 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (5 мл $\times$ 1) и насыщенным хлоридом натрия (5 мл $\times$ 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии (DCM : MeOH =

50: 1-20: 1) с получением 27B в виде бледно-желтой жидкости (240 мг, 32,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 288,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)этил)карбамат (27C)

[0214] INT-2 (200 мг, 0,6 ммоль), 27B (200 мг, 0,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0,06 ммоль) и карбонат натрия (190 мг, 1,8 ммоль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), при комнатной температуре и смесь подвергали замещению азотом три раза, нагревали до 60°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и подвергали ротационному выпариванию и остаток непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM : MeOH = 50: 1-20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 27C в виде желтого твердого вещества (180 мг, 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 402,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропаннитрил (27D)

[0215] 27C (180 мг, 0,4 ммоль) добавляли в безводную муравьиную кислоту (3,0 мл) при комнатной температуре и смесь нагревали до 50°C и обеспечивали протекание реакции в течение 20 минут. Большую часть муравьиной кислоты удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный бикарбонат натрия для нейтрализации раствора до щелочного pH. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 4), промывали насыщенным хлоридом натрия (5 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта соединения 27D в виде желтого вязкого вещества (200 мг). LC-MS (ESI): масса/заряд = 302,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (27E)

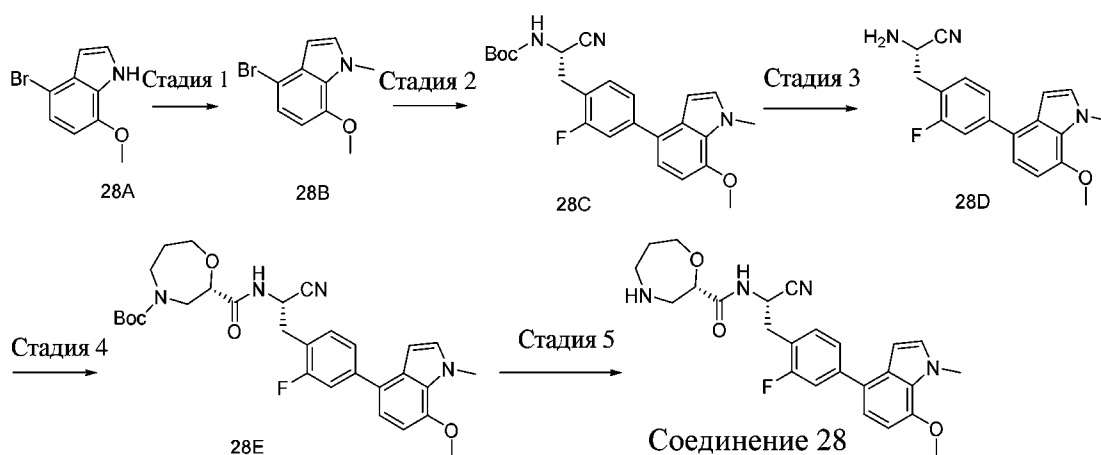
[0216] Неочищенный продукт 27D (200 мг), INT-3 (170 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (180 мг, 1,4 ммоль) добавляли в дихлорметан при комнатной температуре, затем добавляли HATU (270 мг, 0,7 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор подвергали ротационному выпариванию и остаток непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM : MeOH = 50: 1-20: 1) с получением 27E в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход за две стадии: 94%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 529,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 27)

[0217] 27E (150 мг, 0,3 ммоль) добавляли в безводную муравьиную кислоту (3,0 мл) при комнатной температуре и смесь нагревали до 50°C и обеспечивали протекание реакции в течение 30 минут. Большую часть муравьиной кислоты удаляли при пониженном давлении и добавляли насыщенный бикарбонат натрия для нейтрализации раствора до щелочного pH. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 4), промывали насыщенным хлоридом натрия (5 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 27 (40 мг, 33%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 429,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,21(m, 2H), 7,18-7,15(m, 1H), 7,12-7,08(m, 1H), 6,12-6,10(m, 1H), 5,16-5,10(m, 1H), 4,74-4,68(m, 4H), 4,18-4,15(m, 1H), 4,05-3,99(m, 1H), 3,81-3,75(m, 1H), 3,68-3,63(m, 1H), 3,42-3,37(m, 1H), 3,22-3,14(m, 2H), 3,09-3,07(m, 2H), 3,01-2,92(m, 3H), 2,61-2,56(m, 4H), 1,95-1,92(m, 3H).

Пример 28. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(7-метокси-1-метил-1H-индол-4-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 28)



Стадия 1. 4-Бром-7-метокси-1-метил-1H-индол (28B)

[0218] 28A (0,50 г, 2,21 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), добавляли карбонат цезия (1,44 г, 4,22 ммоль) и йодметан (0,47 г, 3,31 ммоль) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 28B в виде белого твердого вещества (0,50 г, 94,23%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 240,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамат (28C)

[0219] 28B (0,40 г, 1,02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,4 мл) и затем добавляли INT-2 (0,26 г, 1,22 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (0,17 г, 0,20 ммоль) и карбонат калия (0,28 г, 2,04 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали до 90°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 ч. в защитной атмосфере азота. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при комнатной температуре в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 28С в виде бледно-желтой жидкости (0,24 г, 59,20%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 398,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-2-Амино-3-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)пропаннитрил (28D)

[0220] 28С (0,32 г, 0,81 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли по каплям для регулирования значения рН до приблизительно 8 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 28D в виде бесцветной жидкости (0,24 г, 99,65 %), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-2-(4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-фторфенил)-1-цианоэтил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (28E)

[0221] 28D (0,24 г, 0,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,26 г, 1,05 ммоль), диизопропилэтиламин (0,31 г, 2,43 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,46 г, 1,22 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:

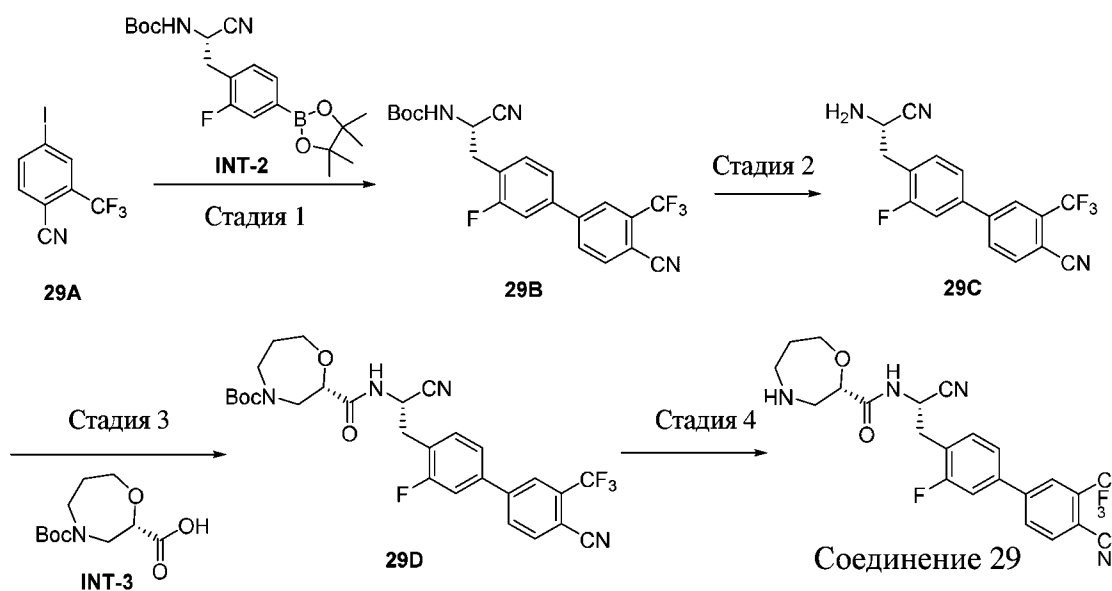
ЕА (об./об.) = 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения 28Е в виде бледно-желтого твердого вещества (0,25 г, 58,83%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 469,2 $[M-57+H]^+$.

Стадия 5. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(7-метокси-1-метил-1Н-индол-4-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 28)

[0222] 28Е (0,32 г, 0,59 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (2,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли этилацетат (25 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения 28 (30 мг, 14,72%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,28 (m, 3H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,32 - 5,04 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 4H), 4,01 - 3,89 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,26 (qd, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 1,90 - 1,68 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 451,2 $[M+H]^+$.

Пример 29. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-циано-3-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 29)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-1-циано-2-(4'-циано-3-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (29B)

[0223] 29A (300,0 мг, 1,00 ммоль), INT-2 (470,0 мг, 1,20 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (160,0 мг, 0,20 ммоль) и карбонат калия (280,0 мг, 2,00 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу и затем добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (0,4 мл). Смесь подвергали

замещению азотом 3 раза и затем обеспечивали протекание реакции при 95°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 29B в виде белого твердого вещества (230,0 мг, 53,1%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377,1 [M-57+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4'-(2-Амино-2-цианоэтил)-3'-фтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (29C)

[0224] 29B (230,0 мг, 0,53 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 29C в виде бледно-желтого масла (180,0 мг, 100%), которое непосредственно применяли в следующей реакции. LC-MS (ESI): масса/заряд = 334,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(4'-циано-3-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (29D)

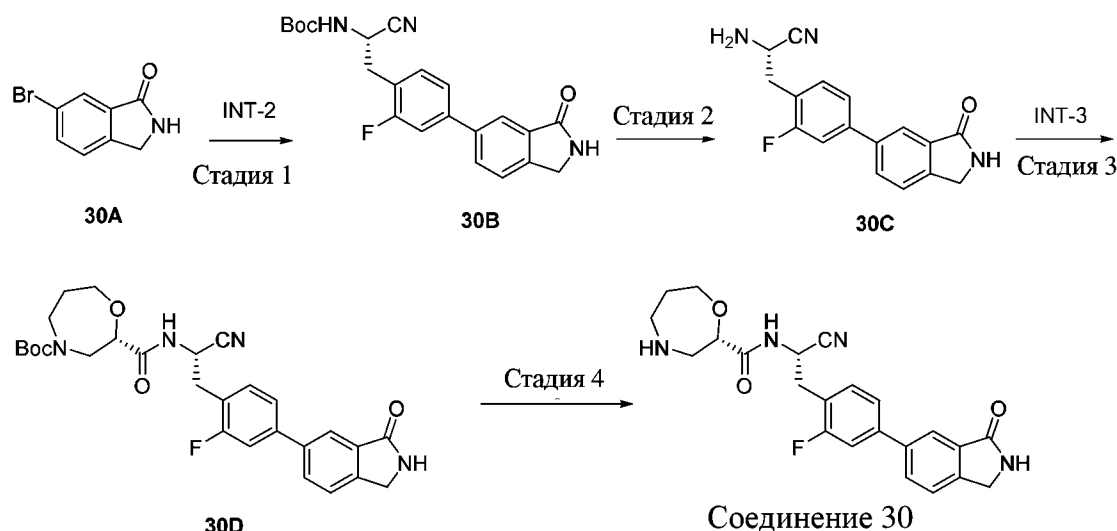
[0225] 29C (180 мг, 0,54 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли INT-3 (160 мг, 0,65 ммоль), NATU (250 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (210 мг, 1,62 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. В систему добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1) с получением указанного в заголовке соединения 29D в виде белого твердого вещества (280 мг, 92,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 505,2 [M-57+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4'-циано-3-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 29)

[0226] 29D (280 мг, 0,50 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 35°C в течение 4 ч. Регулировали значение pH реакционной системы до щелочного насыщенным раствором карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 30: 1) с получением указанного в заголовке соединения 29 (100,0 мг, 43,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96-7,92 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,09 (q, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 30)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-1-((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамат (30B)

[0227] 30A (0,20 г, 0,95 ммоль), INT-2 (0,31 г, 0,79 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,12 г, 0,16 ммоль) и карбонат калия (0,22 г, 1,58 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл) и систему подвергали замещению азотом три раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2,5 часа. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (40 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1-2: 1) с получением 30B (0,26 г, выход: 83%). LCMS, масса/заряд = 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пропаннитрил (30C)

[0228] 30B (0,26 г, 0,66 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (60 мл) и затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор

бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 30C (0,15 г, выход: 77%). LCMS, масса/заряд = 296,1[M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (30D)

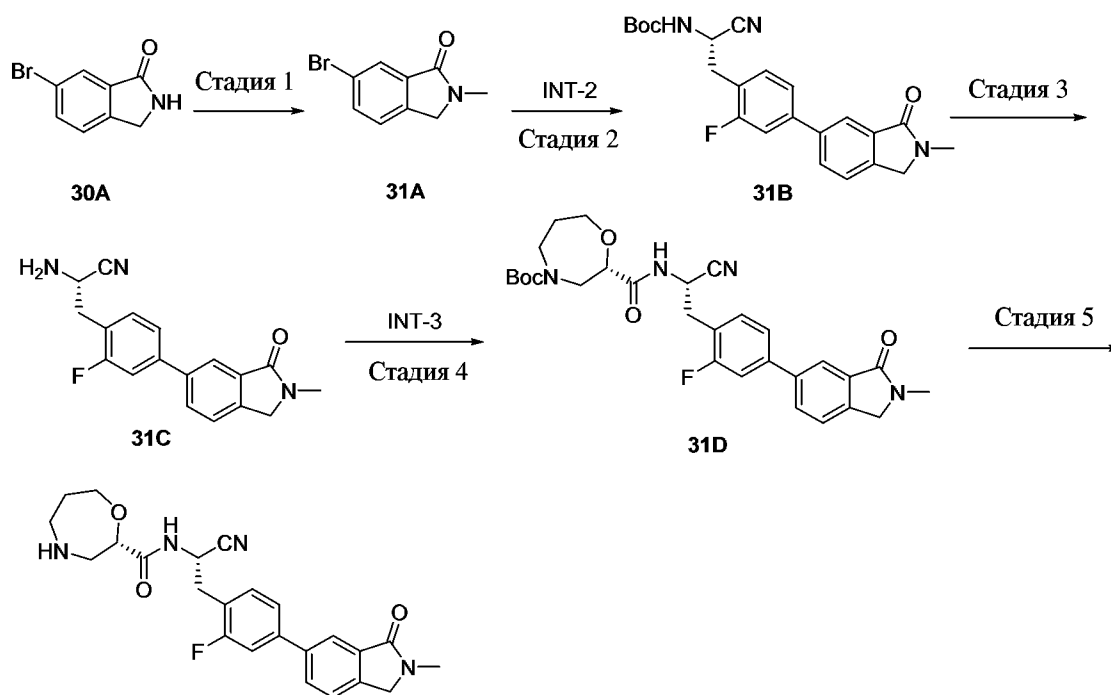
[0229] 30C (0,15 г, 0,51 ммоль) растворяли в N,N'-диметилформамиде (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,13 г, 0,51 ммоль), триэтиламин (0,1 г, 1 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,23 г, 0,61 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 2: 1-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 30D (0,14 г, выход: 53%).

Стадия 4. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 30)

[0230] 30D (0,14 г, 0,27 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (60 мл × 5). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 4: 1) с получением соединения 30 (48 мг, выход: 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 5,06 (q, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,27 (dd, 1H), 3,95 - 3,90 m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 2H). LC-MS масса/заряд = 423,2 [M+H]⁺.

Пример 31. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 31)



Соединение 31

Стадия 1. 6-Бром-2-метил-изоиндолин-1-он (31A)

[0231] 30A (0,49 г, 2,3 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (20 мл) и смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. Гидрид натрия (0,14 г, 3,45 ммоль, 60 вес.%) добавляли частями. После добавления обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при таких условиях в течение 20 минут и затем в систему добавляли по каплям йодметан (0,49 г, 3,45 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 30 минут. Для гашения реакции добавляли воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 6: 1) с получением целевого соединения 31A (0,37 г, выход: 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,20 (s, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамат (31B)

[0232] 31A (0,18 г, 0,8 ммоль), INT-2 (0,29 г, 0,74 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,11 г, 0,15 ммоль) и карбонат калия (0,2 г, 1,48 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл) и систему подвергали замещению азотом три раза и обеспечивали протекание реакции при 100°C в

течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (40 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 3: 1-1: 1) с получением 31В (0,27 г, выход: 89%). LCMS, масса/заряд = 432,1[M+Na]⁺.

Стадия 3. (S)-2-Амино-3-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пропаннитрил (31С)

[0233] 31В (0,27 г, 0,66 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Добавляли этилацетат (60 мл) и затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения рН до приблизительно 8. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 31С (0,16 г, выход: 78%). LCMS, масса/заряд = 310,2[M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(((S)-1-циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (31D)

[0234] 31С (0,16 г, 0,52 ммоль) растворяли в N,N'-диметилформамиде (10 мл) и затем добавляли INT-3 (0,13 г, 0,52 ммоль), триэтиламин (0,1 г, 1 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,24 г, 0,62 ммоль). После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 2: 1-1: 3) с получением указанного в заголовке соединения 31D (0,21 г, выход: 75%). LCMS, масса/заряд = 559,2[M+Na]⁺.

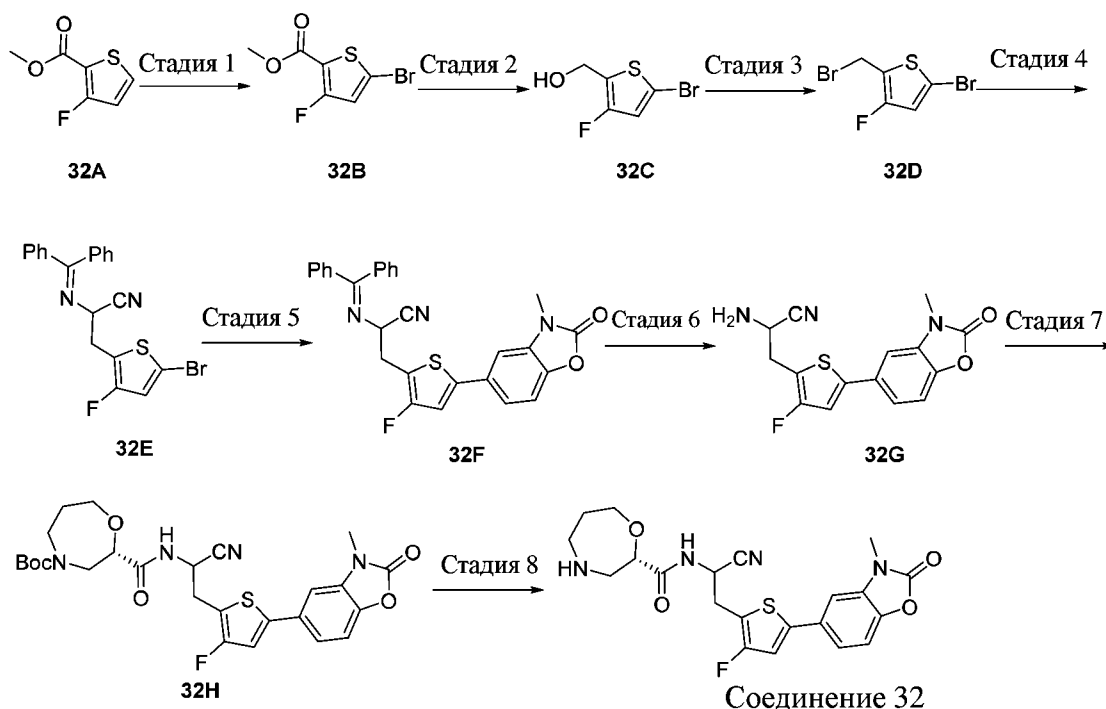
Стадия 5. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 31)

[0235] 31D (0,21 г, 0,39 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 минут. Реакционный

раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (60 мл). Затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до приблизительно 8. Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (60 мл × 5). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10: 1) с получением соединения 31 (100 мг, выход: 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (d, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 1,90 - 1,77 m, 2H). LC-MS масса/заряд = 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32. (2S)-N-(1-Циано-2-(3-фтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 32)



Стадия 1. Метил-5-бром-3-фтортиофен-2-карбоксилат (32B)

[0236] При комнатной температуре 32A (15 г, 93,7 ммоль) растворяли в хлороформе (200 мл), добавляли бром (120 г, 750 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 3 часов. Реакционный раствор выливали в насыщенный раствор тиосульфата натрия (500 мл), органическую фазу концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали с помощью препаративной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 32B (10 г, выход: 45%).

Стадия 2. (5-Бром-3-фтортиофен-2-ил)метанол (32C)

[0237] При комнатной температуре 32B (5 г, 20,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (120 мл) и затем добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (42 мл, 62,8 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 часов и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь фильтровали и органическую фазу концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения 32C (4 г, выход: 90%).

Стадия 3. 5-Бром-2-(бромметил)-3-фтортиофен (32D)

[0238] При комнатной температуре 32C (4 г, 19,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл) и добавляли тетрабромид углерода (7,5 г, 22,7 ммоль) и трифенилфосфин (7,5 г, 28,4 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и остаток непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 20: 1-10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 32D (4 г, выход: 77%).

Стадия 4. 3-(5-Бром-3-фтортиофен-2-ил)-2-((дифенилметиленамино)пропаннитрил (32E)

[0239] При комнатной температуре 32D (2 г, 7,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и воде (4 мл), добавляли гидроксид натрия (0,5 г, 13,1 ммоль) и хлорид бензилтриметиламмония (140 мг, 0,73 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор промывали водой (50 мл $\times$ 1), органическую фазу концентрировали и остаток непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 20: 1-10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 32E (1,2 г, выход: 40%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 413,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-((Дифенилметиленамино)-3-(3-фтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил (32F)

[0240] При комнатной температуре 32E (1,2 г, 2,9 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) и последовательно добавляли 1A (1 г, 3,5 ммоль), карбонат калия (1 г, 7,3 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (0,28 г, 0,6 ммоль) и ацетат палладия (0,065 г, 0,29 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в течение 3 часов и реакционный раствор непосредственно перемешивали с силикагелем для очистки с помощью колоночной хроматографии (PE: EA (об./об.) = 5: 1-1: 1) с получением указанного в заголовке соединения 32F (1,4 г, выход: 70%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 482,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. 2-Амино-3-(3-фтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)пропаннитрил (32G)

[0241] При комнатной температуре 32F (1,4 г, 2,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (40 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 1) для удаления примеси и затем водную фазу регулировали до значения pH 8-9 карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) с получением продукта. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 32G (0,45 г, выход: 49%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 318,1 [M+H]⁺.

Стадия 7. (2S)-трет-Бутил-2-((1-циано-2-(3-фтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (32H)

[0242] При комнатной температуре 32G (0,45 г, 1,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл), добавляли гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,6 г, 1,6 ммоль), INT-3 (0,4 г, 1,7 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,5 г, 3,6 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения 32H (0,4 г, выход: 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 545,2[M+H]⁺

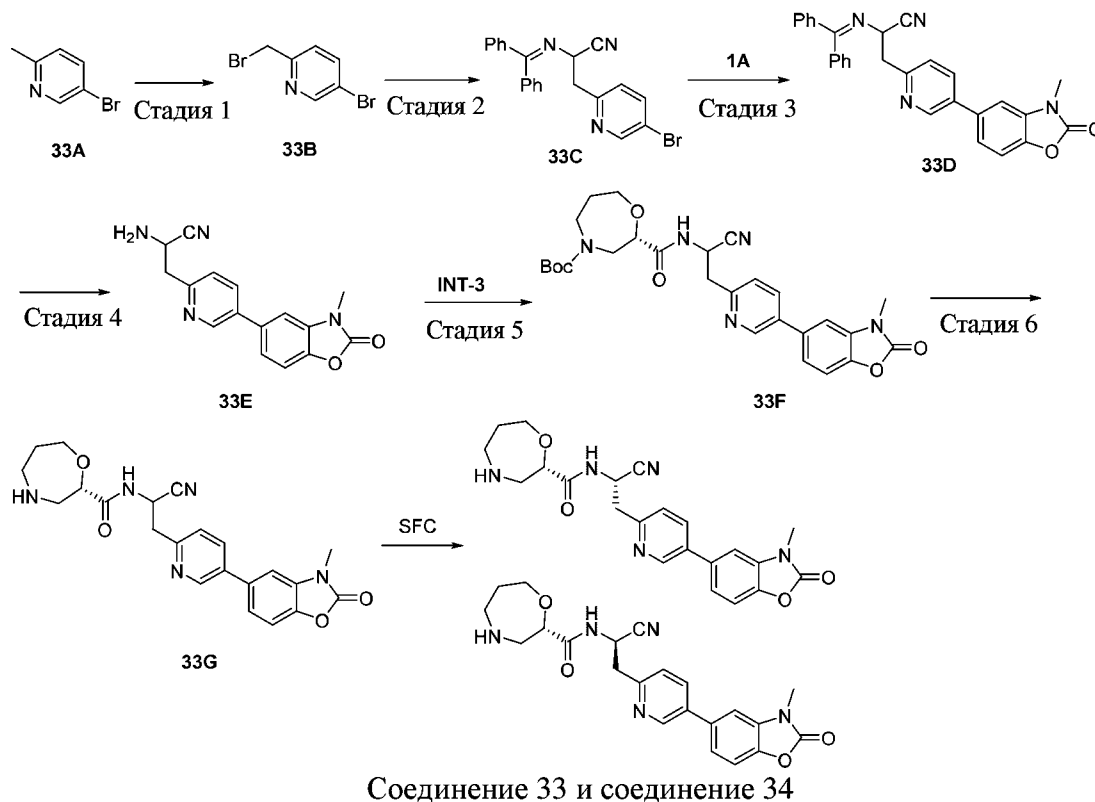
Стадия 8. (2S)-N-(1-Циано-2-(3-фтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)тиофен-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 32)

[0243] При комнатной температуре соединение 32G (0,4 г, 0,73 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,5 г, 3,0 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 1 часа и реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM : MeOH (об./об.) = 50: 1-20: 1) с получением соединения 32 (0,24 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 3H), 3,04-2,90 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 445,1[M+H]⁺.

Пример 33 и пример 34. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-

дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 33 и соединение 34)



Стадия 1. 5-Бром-2-(бромметил)пиридин (33В)

[0244] 2-Метил-5-бромпиридин 33А (5 г, 29,07 ммоль) растворяли в тетрахлорметане (50 мл), добавляли N-бромсукцинимид (5,43 г, 30,52 ммоль) и азиодиизобутиронитрил (1,19 г, 7,27 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 33В (4,42 г, 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 251,9 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-(5-Бромпиридин-2-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаннитрил (33С)

[0245] 33В (4,42 г, 17,54 ммоль) и N-(дифенилметил)аминоацетонитрил (3,86 г, 17,54 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли хлорид бензилтриметиламмония (0,33 г, 1,75 ммоль). Добавляли водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (1,40 г, 35,08 ммоль) при интенсивном перемешивании и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:

EA (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 33C (5,20 г, 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 390,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 2-((Дифенилметиленамино)-3-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)пропаннитрил (33D)

[0246] 33C (1,73 г, 4,43 ммоль), 1A (1,34 г, 4,87 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,33 г, 0,44 ммоль) и карбонат калия (1,22 г, 8,86 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (50 мл) и воды (5 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 33D (2,03 г, 68,92%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 459,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 2-Амино-3-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрил (33E)

[0247] 33D (1,02 г, 2,19 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (5 мл), 2,5 мл 1 М водного раствора HCl добавляли по каплям и после добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор экстрагировали эфиром (15 мл × 3), и полученный органический слой отбрасывали. Регулировали pH водного слоя до приблизительно 12 с помощью 2 М водного раствора NaOH и затем экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 33E (неочищенный продукт, 580 мг), которое непосредственно применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 295,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5. трет-Бутил-(2S)-2-((1-циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (33F)

[0248] 33E (0,4 г, 1,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли DIPEA (0,34 мг, 2,64 ммоль), HATU (0,55 мг, 1,45 ммоль) и промежуточное соединение INT-3 (0,36 г, 1,5 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как обнаружение посредством TLC продемонстрировало завершение реакции, в реакционный раствор

вливали воду (20 мл) для разделения на слои. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого маслянистого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM : MeOH (об./об.) = 96: 4) с получением 33F в виде белого твердого вещества (0,4 г, выход: 56,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 522,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6. (2S)-N-(1-Циано-2-(5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (33G)

[0249] Соединение 33F (0,3 г, 0,58 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли TMSOTf (0,19 г, 0,87 ммоль). В условиях ледяной бани добавляли по каплям 2,6-лутидин (0,12 г, 1,16 ммоль) и после добавления по каплям смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением бледно-желтого масляного неочищенного продукта, который очищали и разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM : MeOH = 95: 5, об./об.) с получением соединения 33G (0,14 г).

[0250] Соединение 33G подвергали хиральному препаративному разделению с помощью SFC с получением пика 1 (40 мг, ee% = 100%, выход: 16,5%, время удерживания: 2,728 мин., установлено соединение 33) и пика 2 (50 мг, ee% = 98,5%, выход: 20,6%, время удерживания: 3,987 мин., установлено соединение 34).

[0251] Условия очистки были следующими: (название прибора: MG II для препаративной SFC (SFC-14); хроматографическая колонка: ChiralPak AD, 250 $\times$ 30 мм I. D., 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂; фаза В: изопропанол (0,1% NH₃.H₂O); скорость потока: 70 мл/мин.; давление колонки: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны абсорбции: 220 нм; и время цикла: приблизительно 7 мин.).

Пик 1: LC-MS (ESI): масса/заряд = 422,2 $[M+H]^+$;

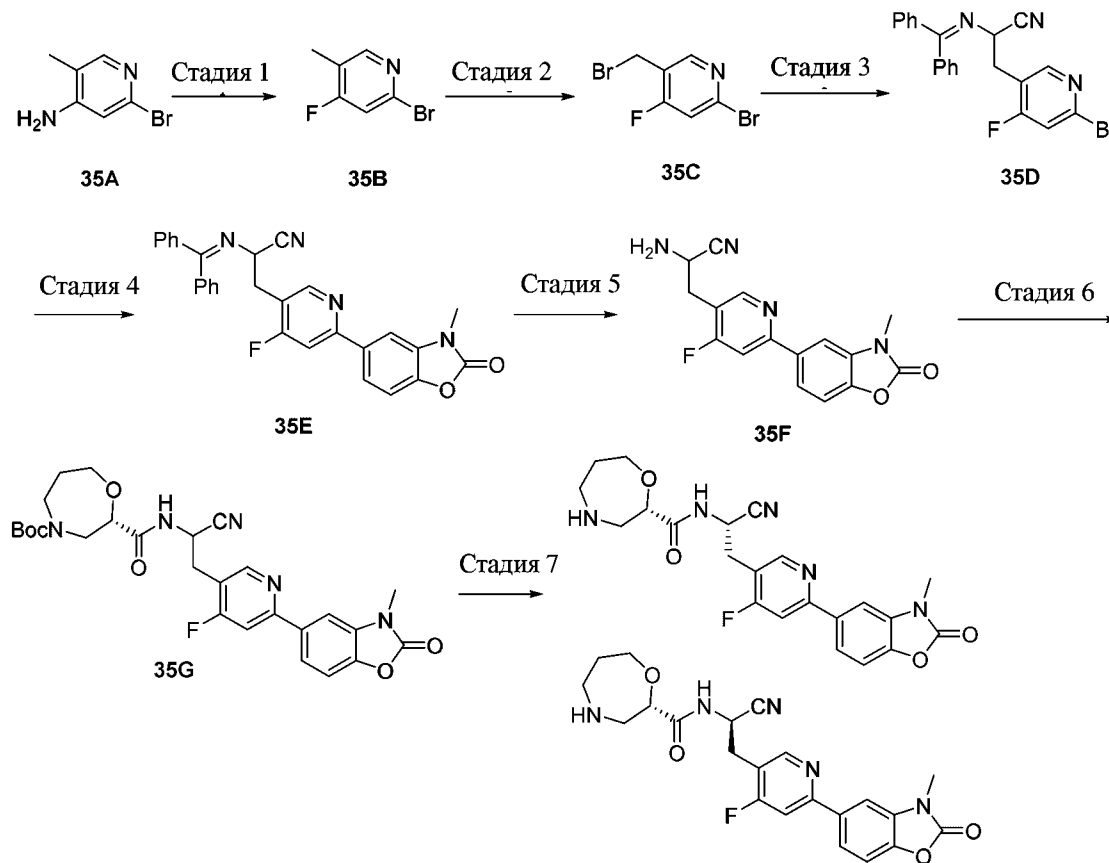
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H).

Пик 2: LC-MS (ESI): масса/заряд = 422,2 $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,39-5,34 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H),

3,85-3,71 (m, 1H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H).

Пример 35 и пример 36. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 35 и соединение 36)



Соединение 35 и соединение 36

Стадия 1. 2-Бром-4-фтор-5-метилпиридин (35B)

[0252] Соединение 35A, т. е. 2-бром-4-амино-5-метилпиридин (1,87 г, 10 ммоль) растворяли в гидрофториде пиридина (20 мл) и нитрит натрия (0,83 г, 12 ммоль) добавляли частями при -10°C . После добавления смесь нагревали естественным образом до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) и pH регулировали до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10: 1, об./об.) с получением целевого соединения 35B (1,21 г, выход: 63,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 2,23 (s, 3H). LC-MS масса/заряд = 190,0/192,0 $[\text{M} + 1]^+$

Стадия 2. 2-Бром-5-(бромметил)-4-фторпиридин (35C)

[0253] 35B (2,84 г, 15,0 ммоль) растворяли в тетрахлорметане (50 мл), добавляли N-бромсукцинимид (2,93 г, 16,5 ммоль) и азодиизобутиронитрил (0,49 г, 3,0 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 35C (2,45 г, 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,43 (s, 2H).

Стадия 3. 3-(6-Бром-4-фторпиридин-3-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаннитрил (35D)

[0254] 35C (2,4 г, 8,9 ммоль) и N-(дифенилметил)аминоацетонитрил (1,96 г, 8,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли хлорид бензилтриметиламмония (0,17 г, 0,89 ммоль). Водный раствор (4 мл) гидроксида натрия (1,07 г, 26,8 ммоль) добавляли при интенсивном перемешивании и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (60 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 35D (2,23 г, 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 2-((Дифенилметил)амино)-3-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)пропаннитрил (35E)

[0255] 35D (1,3 г, 3,18 ммоль), 1A (0,87 г, 3,18 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,35 г, 0,48 ммоль) и карбонат калия (0,88 г, 6,36 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (30 мл) и воды (5 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 80 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 35E (1,02 г, 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 2-Амино-3-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-

ил)пиридин-3-ил)пропаннитрил (35F)

[0256] 35E (1,02 г, 2,14 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл) и воде (5 мл), добавляли по каплям 5 мл 1 М водного раствора HCl и после добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор экстрагировали эфиром (40 мл) и полученный органический слой отбрасывали. pH водного слоя регулировали до приблизительно 12 с помощью 2 М водного раствора NaOH и затем экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 35F (неочищенный продукт, 0,64 г), которое непосредственно применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 313,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2S)-N-(1-Циано-2-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (35G)

[0257] 35F (0,64 г, 2,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли промежуточное соединение INT-3 (0,5 г, 2,05 ммоль), DIPEA (0,53 мг, 4,1 ммоль) и HATU (0,94 мг, 2,46 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как обнаружение посредством TLC продемонстрировало завершение реакции, в реакционный раствор вливали воду (20 мл) для разделения на слои. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого маслянистого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением 35G (0,98 г, выход: 88,6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 540,2 [M+H]⁺.

Стадия 7. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(4-фтор-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 35 и соединение 36)

[0258] Соединение 35G (0,98 г, 1,82 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (10 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 10 мин. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан (40 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (40 мл) и смесь подвергали разделению жидкость-жидкость. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 4) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением целевых

соединений (0,76 г, выход: 95%). Целевые соединения подвергали препаративной SFC с получением двух изомеров: пик 1 (время удерживания: 2,47 мин., установлено соединение 35) и пик 2 (время удерживания: 3,69 мин., установлено соединение 36).

[0259] Условия получения: Прибор: MG II для препаративной SFC (SFC-14). Колонка: ChiralPak AD, 250 × 30 мм I. D., 10 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂, и В: метанол (0,1% NH₃H₂O). Градиент: В 40%. Скорость потока: 80 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 38°C. Длина волны: 220 нм. Время цикла: приблизительно 10 мин. Получение образца: образец растворяли в 15 мл смеси метанол/дихлорметан. Объем вводимой пробы: 3,5 мл/инъекция.

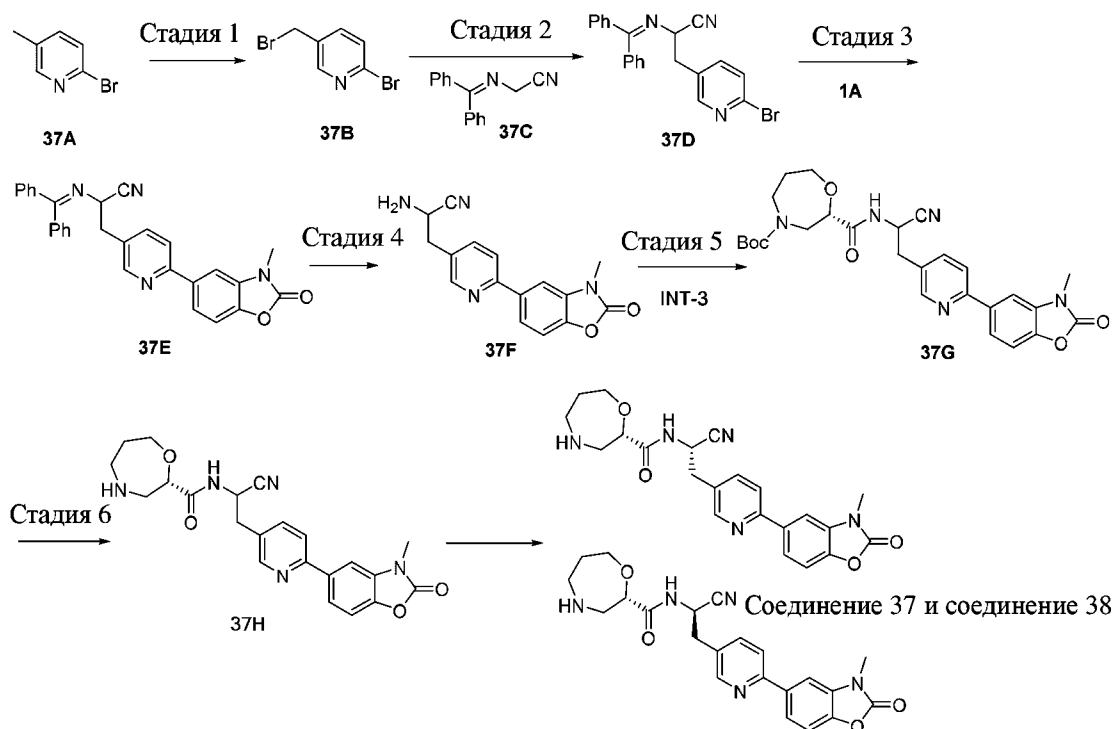
Пик 1: LC-MS, масса/заряд = 440,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,34 - 3,16 (m, 3H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 1,97 - 1,75 (m, 2H).

Пик 2: LC-MS, масса/заряд = 440,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,17 (dt, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 2,06 - 1,78 (m, 2H).

Пример 37 и пример 38. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 37 и соединение 38)



Стадия 1. 2-Бром-5-(бромметил)пиридин (37B)

[0260] Растворяли 37A (5 г, 29,07 ммоль) в тетрахлорметане (50 мл), добавляли N-бромсукцинимид (5,43 г, 30,52 ммоль) и азодиизобутиронитрил (1,19 г, 7,27 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 37B (4,42 г, 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 251,9 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-(6-Бромпиридин-3-ил)-2-((дифенилметилден)амино)пропаннитрил (37D)

[0261] Растворяли 37B (4,42 г, 17,54 ммоль) и 37C (3,86 г, 17,54 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и добавляли хлорид бензилтриметиламмония (0,33 г, 1,75 ммоль). Добавляли водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (1,40 г, 35,08 ммоль) при интенсивном перемешивании и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 37D (5,20 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,50 - 7,32 (m, 8H), 6,96 (q, J = 2,4 Гц, 2H), 4,40 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 6,5 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд = 390,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-((Дифенилметилден)амино)-3-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)пропаннитрил (37E)

[0262] Растворяли 37D (1,5 г, 3,84 ммоль), 1A (1,06 г, 3,84 ммоль), дихлорид [1,1'-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (0,28 г, 0,38 ммоль) и карбонат калия (1,59 г, 11,52 ммоль) в смешанном растворителе, состоящем из диоксана (50 мл) и воды (5 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в защитной атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические слои объединяли, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения 37E (1,02 г, 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 459,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 5H), 7,49 - 7,42

(m, 4H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 2H).

Стадия 4. 2-Амино-3-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)пропаннитрил (соединение 37F)

[0263] 37E (1,02 г, 2,19 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (5 мл), 2,5 мл 1 М водного раствора HCl добавляли по каплям и после добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционный раствор экстрагировали эфиром (15 мл × 3), и полученный органический слой отбрасывали. Регулировали pH водного слоя до приблизительно 12 с помощью 2 М водного раствора NaOH и затем экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 37F (неочищенный продукт, 580 мг), которое непосредственно применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 295,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-(2S)-2-((1-циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (соединение 37G)

[0264] Растворяли INT-3 (0,36 г, 1,22 ммоль) в DMF (5 мл) и затем добавляли HATU (0,6 г, 1,59 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,47 г, 3,66 ммоль) в защитной атмосфере азота. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. добавляли 37F (0,3 г, 1,22 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл × 5). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH (об./об.) = 97: 3) с получением указанного в заголовке соединения 37G (0,32 г, 51%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 522,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. (S)-N-(1-Циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 37H)

[0265] Растворяли 37G (0,32 г, 0,61 ммоль) в безводной муравьиной кислоте (3 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с удалением большей части растворителя. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл) добавляли к остатку и полученную смесь многократно экстрагировали с помощью EA до практически полного удаления любого продукта в водном слое. Органические слои объединяли,

высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH (об./об.) = 10: 1) с получением соединения 37Н (140 мг, 55%).

[0266] Соединение 37Н подвергали хиральному препаративному разделению с помощью SFC с получением пика 1 (63 мг, $ee\% = 98,22\%$, выход: 24,8%, время удерживания: 2,120 мин., установлено соединение 37) и пик 2 (73 мг, $ee\% = 100\%$, выход: 28,7%, время удерживания: 2,689 мин., установлено соединение 38).

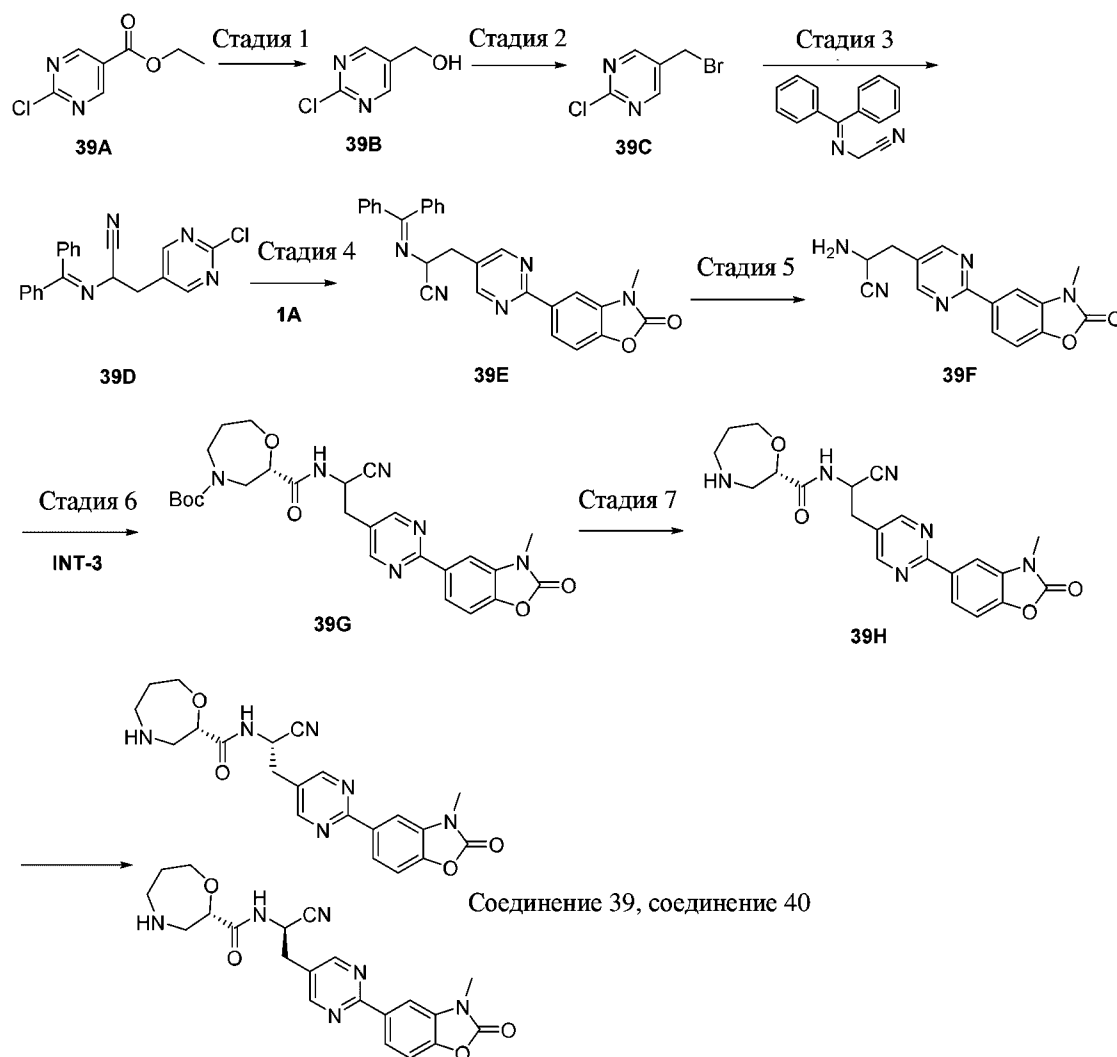
[0267] Условия очистки были следующими: (название прибора: MG II для препаративной SFC (SFC-14); хроматографическая колонка: ChiralPak AD, 250 × 30 мм I. D., 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂; фаза В: метанол (0,1% NH₃•H₂O); скорость потока: 80 мл/мин.; давление колонки: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны абсорбции: 220 нм; и время цикла: приблизительно 16,9 мин).

Пик 1: LC-MS (ESI): масса/заряд = 422,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 9,0, 6,8 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 8,6, 3,6 Гц, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 14,4, 8,6 Гц, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 2H). Пик 2: LC-MS (ESI): масса/заряд = 422,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 8,6, 6,8 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 8,6, 3,6 Гц, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H).

Пример 39 и пример 40. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 39 и соединение 40)



Стадия 1. (2-Хлорпиримидин-5-ил)метанол (39B)

[0268] Растворили 39A (2 г, 10,72 ммоль) в безводном THF (20 мл) и затем смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота. В реакционный раствор медленно добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (21,5 мл). Полученную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 0,5 ч. При обнаружении с помощью TLC продемонстрировали завершение реакции с участием исходных материалов. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток пропускали через колонку (PE: EA = 1: 1) с получением продукта 39B (1,2 г, 77,4%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 145,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(Бромметил)-2-хлорпиримидин (39C)

[0269] Растворили 39B (1 г, 6,92 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре, реакционный раствор охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота и добавляли трифенилфосфин (1,82 г, 6,92 ммоль) и тетрабромид углерода (2,29 г, 6,92

ммоль) при данной температуре. После перемешивания смеси при 0°C в течение 0,5 ч. реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1,5 ч. При обнаружении с помощью TLC продемонстрировали, что все еще присутствует небольшое количество субстратов. Реакционный раствор подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (PE: EA = 5: 1) с получением 39C (1 г, 70%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 207,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-2-((дифенилметилден)амино)пропаннитрил (39D)

[0270] Растворяли 39C (1 г, 4,82 ммоль), дифенилметиленаминоацетонитрил (1,06 г, 4,82 ммоль) и хлорид бензилтриметиламмония (0,18 г, 0,96 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре. В реакционный раствор медленно добавляли NaOH (0,8 мл, 19 моль/л) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) для гашения реакции. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3) и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (PE: EA = 3: 1) с получением продукта 39D (1,1 г, 65,8%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 347,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-((Дифенилметилден)амино)-3-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)пропаннитрил (39E)

[0271] Реагирующее вещество 39D (1,1 г, 3,17 ммоль) и 1A (0,96 г, 3,49 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и затем добавляли карбонат калия (1,31 г, 9,51 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,23 г, 0,32 ммоль). Смесь находилась в защитной атмосфере с замещением азотом, и обеспечивали протекание в ней реакции при 100°C. С помощью TLC и LC-MS продемонстрировали, что все еще присутствует небольшое количество исходных материалов. Реакционный раствор концентрировали и подвергали ротационному выпариванию, затем растворяли в DCM и отфильтровывали с отсасыванием через целит, и фильтрат подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (EA/PE = от 0% до 40%) с получением бледно-желтого твердого вещества 39E (1,1 г, 75,5%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 460,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-Амино-3-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)пропаннитрил (39F)

[0272] Растворяли субстрат 39E (1,1 г, 2,39 ммоль) в DCM (30 мл), добавляли 1 М HCl (7,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. При обнаружении с помощью TLC продемонстрировали завершение реакции с участием исходных материалов. Регулировали значение pH раствора до 8-10 и затем его

экстрагировали с помощью EA (20 мл × 2), и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и подвергали ротационному выпариванию с получением продукта 39F (0,6 г, 85%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 296,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2S)-трет-Бутил-2-(1-циано-2-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)этилкарбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (39G)

[0273] Растворяли INT-3 (0,5 г, 2,03 ммоль), NATU (0,85 г, 2,23 ммоль) и DIPEA (0,7 мл) в DCM (30 мл) при комнатной температуре. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин. добавляли 39F (0,6 г, 2,03 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При обнаружении с помощью TLC продемонстрировали, что реакция завершена. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE: EA = 1: 1) с получением продукта 39G (0,6 г, 56%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 523,2 [M+H]⁺.

Стадия 7. (2S)-N-(1-Циано-2-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (39H)

[0274] Растворяли 39G (0,6 г, 1,15 ммоль) в безводной муравьиной кислоте (20 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., при обнаружении с помощью TLC продемонстрировали завершение реакции с участием субстрата. Муравьиную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания при низкой температуре и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования значения pH до 8-10. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, подвергали ротационному выпариванию и пропускали через колонку (DCM: CH₃OH = 10: 1) с получением соединения 39H (0,15 г, 31%). Соединение 39H подвергали хиральному препаративному разделению с помощью SFC с получением пика 1 (время удерживания: 1,528 мин., установлено соединение 39) и пика 2 (время удерживания: 2,387 мин., установлено соединение 40).

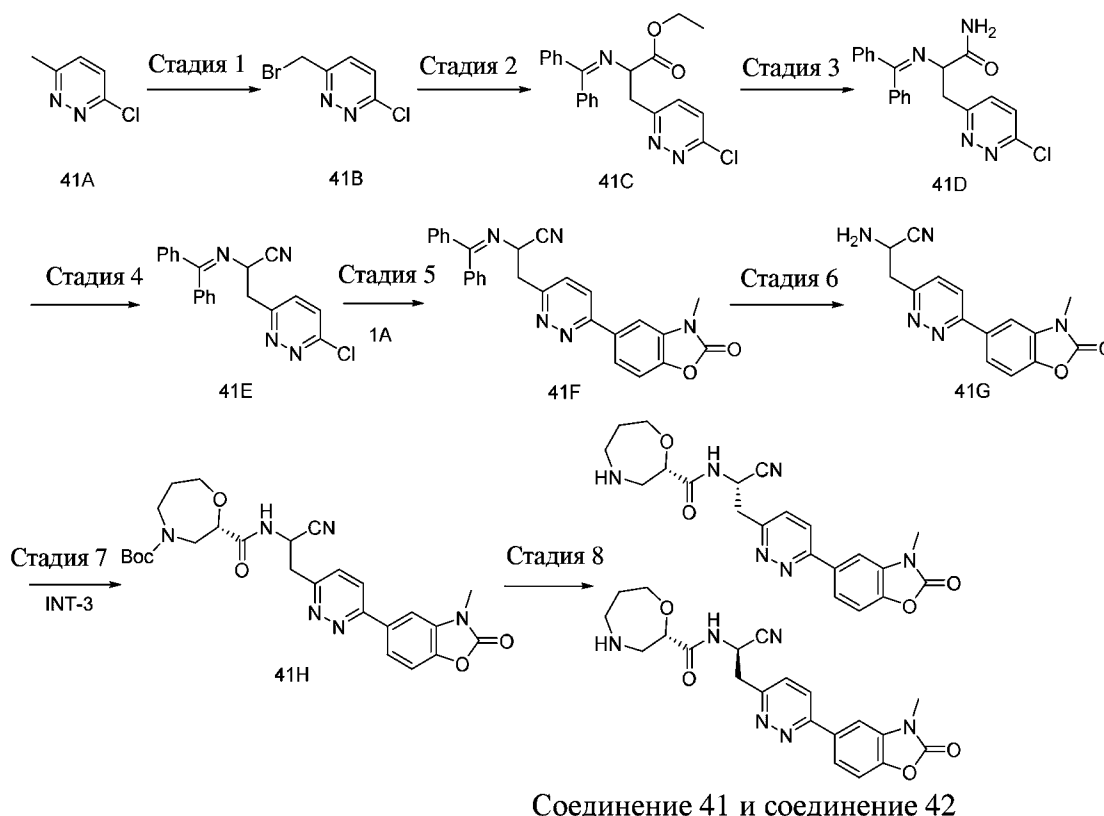
[0275] Способ разделения являлся следующим: (название прибора: MG II для препаративной SFC (SFC-14); хроматографическая колонка: ChiralPak AD, 250 × 30 мм I.D., 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂; фаза В: изопропанол (0,1% NH₃•H₂O); скорость потока: 80 мл/мин.; давление колонки: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны абсорбции: 220 нм; и время цикла: 3 мин.).

Пик 1: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,43-7,38

(m, 3H), 6,48-6,46 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25-3,09 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H).

Пик 2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 6,48-6,46 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25-3,09 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H).

Примеры 41 и 42. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 41 и соединение 42)



Стадия 1. 3-(Бромметил)-6-хлорпиридазин (41B)

[0276] Растворили 3-(метил)-6-хлорпиридазин (12,8 г, 100 ммоль) в тетрахлорметане (300 мл), добавляли N-бромсукцинимид (17,8 г, 100 ммоль) и азодиизобутиронитрил (3,4 г, 20 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 70°C в течение ночи и ее фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 41B (4 г, выход: 20%). LCMS, масса/заряд = 207,46 $[\text{M}+1]^+$

Стадия 2. Этил-3-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-((дифенилметил)амино)пропаноат

(41C)

[0277] Растворяли этил-2-((дифенилметиленамино)ацетат (6,18 г, 23,14 ммоль), бромид тетрабутиламмония (9,32 г, 28,92 ммоль) и гидроксид калия (3,25 г, 2,24 ммоль) в смешанном растворителе, состоящем из толуола (100 мл) и воды (20 мл). Добавляли 41B (4,0 г, 19,28 ммоль) в условиях ледяной бани, и обеспечивали естественное нагревание смеси до комнатной температуры, и обеспечивали протекание в ней реакции в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали водой (50 мл × 3) три раза, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 10-1: 5) с получением указанного в заголовке соединения 41C (3,4 г, выход: 45%). LCMS, масса/заряд = 394,12 [M+1]⁺

Стадия 3. 3-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-2-((дифенилметиленамино)пропанамид (41D)

[0278] Растворяли 41C (3,4 г, 8,7 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 н., 50 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 80°C в течение ночи в закрытой пробирке (120 мл). После концентрирования реакционную смесь разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH : DCM (об./об.) = 1: 10) с получением указанного в заголовке соединения 41D (1,8 г, выход: 56%). LCMS, масса/заряд = 365,11 [M+1]⁺

Стадия 4. 3-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-2-((дифенилметиленамино)пропаннитрил (41E)

[0279] Растворяли 41D (1,8 г, 4,93 ммоль) в дихлорметане (30 мл), добавляли реагент Бургесса (2,35 г, 9,86 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционную смесь разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 5-5: 5) с получением указанного в заголовке соединения 41E (1,4 г, выход: 82%). LCMS, масса/заряд = 347,13 [M+1]⁺

Стадия 5. 2-((Дифенилметиленамино)-3-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)пропаннитрил (41F)

[0280] Растворяли 41E (1,4 г, 4,04 ммоль) в диоксане (30 мл), и добавляли 1A (2,22 г, 8,08 ммоль), карбонат калия (1,67 г, 12,12 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (590 мг, 0,81 ммоль) и затем воду (6 мл). Смесь вводили в реакцию в микроволновом реакторе при 120°C в защитной атмосфере азота в течение 2 часов. После концентрирования реакционную смесь разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA (об./об.) = 1: 5-1: 1) с

получением указанного в заголовке соединения 41F (800 мг, выход: 43%). LCMS, масса/заряд = 460,17 [M+1]⁺

Стадия 6. 2-Амино-3-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)пропаннитрил (41G)

[0281] Растворяли 41F (800 мг, 1,74 ммоль) в диоксане (20 мл), добавляли раствор хлористоводородной кислоты (0,5 н., 8 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре на 0,5 часа. Значение pH регулировали до 7-8 насыщенным водным раствором карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH : DCM (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения 41G (300 мг, выход: 58%). LCMS, масса/заряд = 296,11 [M+1]⁺

Стадия 7. трет-Бутил-(2S)-2-((1-циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)этил)карбамоил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (41H)

[0282] Растворяли 41G (300 мг, 1,02 ммоль) в DMF (20 мл) и затем последовательно добавляли HATU (390 мг, 1,02 ммоль), DIPEA (260 мг, 2,02 ммоль) и INT-3 (250 мг, 1,02 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH : DCM (об./об.) = 1: 100-1: 10) с получением указанного в заголовке соединения 41H (300 мг, выход: 56%). LCMS, масса/заряд = 523,22 [M+1]⁺

Стадия 8. (S)-N-((S)-1-Циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид и (S)-N-((R)-1-циано-2-(6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)пиридазин-3-ил)этил)-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 41 и соединение 42)

[0283] Растворяли 41H (300 мг, 0,57 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (332 мг, 1,71 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 3 часов, затем регулировали значение pH до 7-8 с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным

водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 0,01: 1-0,1: 1) с получением неочищенных соединений.

[0284] Отбирали 150 мг неочищенных соединений и подвергали хиральному препаративному разделению с получением двух оптических изомеров: пик 1 (время удерживания: 2,088 мин., 30 мг, ee = 99%, установлено соединение 41) и пик 2 (время удерживания: 2,955 мин., 30 мг, ee = 99%, установлено соединение 42). Условия разделения: прибор: MG II для препаративной SFC (SFC-14); колонка: ChiralPak AD, 250 × 30 мм I. D.; подвижная фаза: А: CO₂, и В: этанол (0,05% NH₃H₂O); градиент: В 40%; скорость потока: 70 мл/мин.; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 38°C; длина волны: 220 нм; цикл: 13 мин.; пример получения: соединение 1 растворяли в метаноле до достижения концентрации 15 мг/мл; и инъекция: 1,0 мл/инъекция.

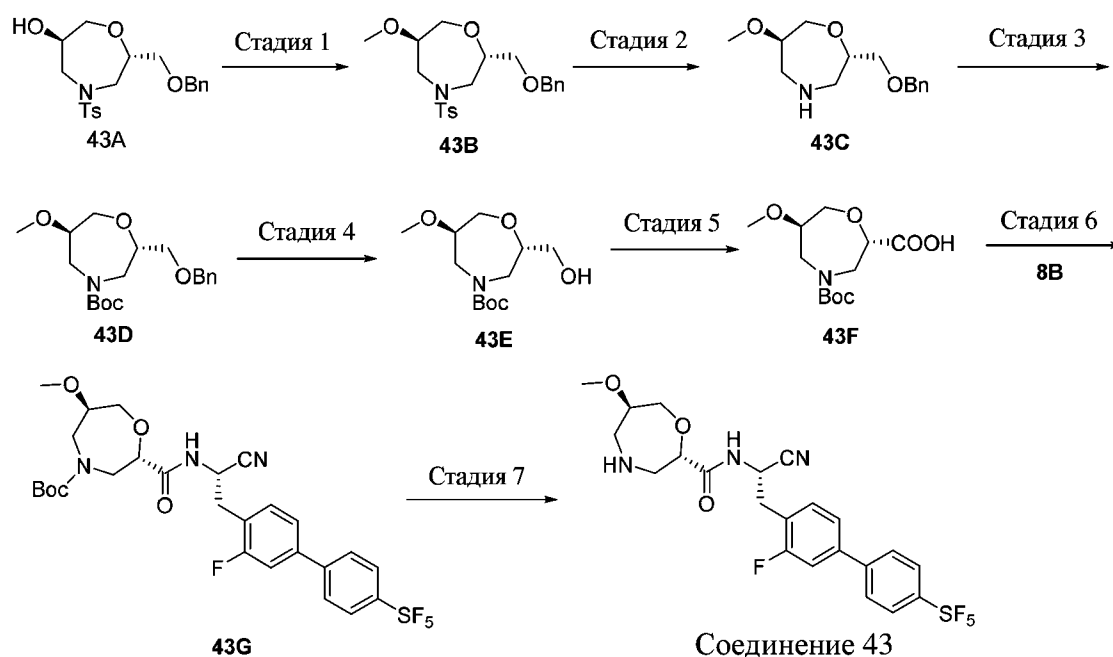
Пик 1: MS масса/заряд (ESI): масса/заряд = 423,17 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,41 - 5,32 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,78 - 3,49 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,90 - 2,53 (m, 4H), 1,82 - 1,63 (m, 2H).

Пик 2: MS масса/заряд (ESI): масса/заряд = 423,17 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,62 - 5,19 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 2H).

Пример 43. N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-6-метокси-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 43)



Стадия 1. (2S,6R)-2-((Бензилокси)метил)-6-метокси-4-тозил-1,4-оксазепан (43B)

[0285] Растворяли 43A (0,5 г, 1,28 ммоль, получено со ссылкой на документ: Eur. J. Org. Chem. 2007, 2107-2113 (DOI: 10,1002/ejoc.200700011)) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли гидрид натрия (0,26 г, 6,4 ммоль) при 0°C и затем смесь перемешивали в течение 30 мин., добавляли йодметан (0,91 г, 6,4 ммоль). После того, как обеспечивали протекание реакции в полученной смеси при комнатной температуре в течение 3 ч., добавляли воду (30 мл) при 0°C. Затем смесь экстрагировали с помощью ЕА (20 мл × 3), промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 43B в виде бесцветного масла (0,4 г, выход: 77%).

Стадия 2. (2S,6R)-2-((Бензилокси)метил)-6-метокси-1,4-оксазепан (43C)

[0286] Растворяли 43B (0,3 г, 0,74 ммоль) в метаноле (10 мл), добавляли магниевую стружку (2,36 г, 97,08 ммоль), и затем смесь подвергали ультразвуковой обработке при 50°C в течение 2 ч., обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч., затем фильтровали и концентрировали с получением 43C в виде белого масла (0,18 г, выход: 96%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 252,3 [M+1]⁺

Стадия 3. (2S,6R)-трет-Бутил-2-((бензилокси)метил)-6-метокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (43D)

[0287] Растворяли 43C (0,18 г, 0,72 ммоль) в DCM (10 мл), последовательно добавляли триэтиламин (0,087 г, 0,85 ммоль) и TBSCl (0,37 г, 1,71 ммоль) и после того, как обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали до сухого

состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE: EA = 10: 1-4: 1) с получением 43D в виде бесцветного масла (0,12 г, выход: 47%).

Стадия 4. Растворяли (2S,6R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-6-метокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (43E) 43D (0,12 г, 0,34 ммоль) в метаноле (10 мл), добавляли палладий на угле (0,1 г, 10%) и затем обеспечивали реакцию в смеси в атмосфере водорода в течение 24 часов, реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали до сухого состояния с получением 43E в виде бесцветного масла (0,08 г, выход: 86%).

Стадия 5. Растворяли (2S,6R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-метокси-1,4-оксазепан-2-карбоновую кислоту (43F) 43E (0,095 г, 0,3 ммоль) в ацетоне (7 мл) и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 мл), бромид натрия (0,025 г, 0,24 ммоль) и ТЕМПО (0,004 г, 0,024 ммоль). Затем добавляли трихлор-изоциануровую кислоту (0,25 г, 1,06 ммоль) при 0°C. Обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 16 часов. Разбавленную хлористоводородную кислоту добавляли для регулирования значения pH до 5-6 и добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением 43F в виде желтого масла (0,046 г, выход: 44%).

Стадия 6. трет-Бутил-2-(((S)-1-циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамоил)-6-метокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (43G)

[0288] Смешивали соединение 8B (400 мг, 1,1 ммоль), 43F (300 мг, 1,1 ммоль), HATU (458 мг, 1,65 ммоль) и DIEA (0,54 мл, 3,3 ммоль) и растворяли в DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, для экстрагирования добавляли воду и EA, органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (DCM: MeOH = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 43G (512 мг, 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 624,2 [M+H]⁺.

Стадия 7. N-((S)-1-Циано-2-(3-фтор-4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-6-метокси-1,4-оксазепан-2-карбоксамид (соединение 43)

[0289] Растворяли соединение 43 (512 мг, 0,82 ммоль) в 40 мл ацетонитрила, добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (706 мг, 2,46 ммоль) и смесь нагревали до 40°C, и обеспечивали протекание реакции в ней в течение 2 часов. После завершения реакции, что выявляли с помощью LCMS, реакционный раствор концентрировали, для экстрагирования добавляли EA и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и проводили разделение жидкость-жидкость. Органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (DCM:

MeOH = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения 43 (75 мг, 17%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 524,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,74(d, 1H), 7,92-8,00(m, 4H), 7,48-7,66(m, 3H), 5,03-5,09(m, 1H), 3,97-4,01(m, 2H), 3,56-3,59(m, 1H), 3,28-3,30(m, 1H), 3,24-3,25(m, 6H), 2,78-2,89(m, 3H), 1,91(s, 1H).

Биологический тест

1. Анализ активности фермента DPP1 in vitro

[0290] Рекомбинантный фермент DPP1 человека (R&D Systems, кат. № 1071-CY) в конечной концентрации 100 мкг/мл смешивали с рекомбинантным катепсином L человека (R&D Systems, кат. № 952-CY) в конечной концентрации 20 мкг/мл, смешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа для активации фермента DPP1. Активированный фермент DPP1 разбавляли в 100 раз и добавляли 5 мкл соединений при разных значениях концентрации и 5 мкл разбавленного фермента DPP1 в 384-луночный планшет и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 10 мкл субстрата Gly-Arg-AMC (Bachem, кат. № I-1215) при концентрации 20 мкМ, инкубирование продолжали при комнатной температуре в течение 60 минут и интенсивность флуоресценции определяли с помощью микропланшет-ридера (возбуждение = 380 нм и эмиссия = 460 нм). Значения IC_{50} рассчитывали с применением функции DosResp программного обеспечения Origin2019.

[0291] Результаты испытания: соединения по настоящему изобретению продемонстрировали ингибирующую активность в отношении рецептора DPP1. Значения IC_{50} иллюстративных соединений в отношении рецептора DPP1 находились в диапазоне менее 100 нМ. Результаты испытаний некоторых примеров показаны в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующая активность DPP1

Номер соединения	$IC_{50}/нМ$
Соединение 1	1,6
Соединение 10	6,7
Соединение 11	239
Соединение 12	21
Соединение 13	71
Соединение 14	12,9
Соединение 15	33
Соединение 17	7,4

Соединение 23	0,5
Соединение 29	4,9
Соединение 35	4,0
Соединение 43	0,3

Вывод: соединения по настоящему изобретению продемонстрировали относительно высокую ингибирующую активность в отношении рецептора DPP1.

2. Эксперимент по изучению фармакокинетики на примере крыс

1.1 Подопытные животные. Самцы крыс SD, приблизительно 220 г, возраст 6-8 недель, 6 крыс/соединение. Крыс приобретали у CHENGDU DOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD.

1.2 Ход тестирования. В день проведения эксперимента 6 крыс SD группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Крыс лишали пищи, но обеспечивали доступ к воде в течение 12-14 ч. за один день до введения и кормили через 4 ч. после введения.

Таблица 2. информация о введении

Группа	Число крыс	Информация о введении					
	Самцы	Тестируемое соединение	Доза введения (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	INS1007	1	0,2	5	Плазма крови	Внутривенно
G2	3	Соединение 1	1	0,2	5	Плазма крови	
G3	3	INS1007	3	0,3	10	Плазма крови	Внутрижелудочное
G4	3	Соединение 1	3	0,3	10	Плазма крови	

Носитель для внутривенного введения 5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора; средство для внутрижелудочного введения: 0,5% MC; и контрольное соединение INS1007, а именно соединение 2 в патенте WO 2015110826 A1 получали со ссылкой на способ из патента.

[0292] До и после введения 0,1 мл крови отбирали из глазницы крыс в условиях

анестезии изофлураном и помещали в пробирку для центрифугирования EDTAK2. Кровь центрифугировали при 5000 об./мин. и 4°C в течение 10 мин. для сбора плазмы. Моменты времени сбора образцов крови для группы внутривенного введения: 0, 5, 15, 30 мин., 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч.; и моменты времени сбора образцов крови для группы внутрижелудочного введения: 0, 5, 15, 30 мин., 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч. Перед проведением анализа и выявлением все образцы хранили при -80°C.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений в плазме крови крыс

Тестируемые соединения	Способ введения	CL (мл/мин./кг)	Vd _{ss} (л/кг)	AUC _{0-t} (ч.•нг/мл)	F (%)
INS1007	Внутривенно (1 мг/кг)	2,08	0,738	8396	-
Соединение 1		1,66	0,753	9503	-
INS1007	Внутрижелудочно (3 мг/кг)	-	-	22201	88,1
Соединение 1		-	-	31159	>100

Вывод: Соединения по настоящему изобретению обладают относительно надлежащими биологической доступностью и фармакокинетическими характеристиками.

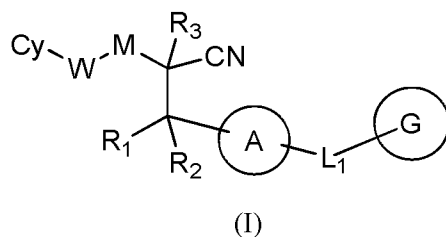
3. Тест токсичности на примере крыс после 14-дневного многократного перорального введения

[0293] В соответствии с массой тела крыс SD произвольным образом разделяли на следующие группы: контрольная группа со средой-носителем (0,5% МС), группы INS1007 (30, 100 и 300 мг/кг) и группы обработки соединением (30, 100 и 300 мг/кг). В случае групп введения в каждую группу включали 16 крыс, и в случае контрольной группы со средой-носителем включали 10 крыс с равным количеством самцов и самок крыс в каждой из групп. Крысам перорально вводили через зонд лекарственное средство или среду-носитель при соответствующих значениях концентрации каждый день в течение 14 дней подряд с периодом восстановления 7 дней. В течение периода введения наблюдали общие симптомы и измеряли массу тела и потребление пищи в каждой группе. В конце периода введения и в конце периода восстановления проводили гематологические тесты, биохимический тест сыворотки и макроскопическую анатомию у крыс в каждой группе по отдельности.

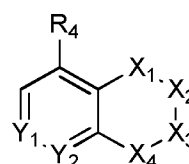
[0294] Вывод: соединения по настоящему изобретению являются менее токсичными, чем INS1007, и, как следствие, более безопасными при такой же дозе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо G представляет собой 5-12-членное карбоциклическое кольцо, 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из



N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1), L₁ присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца, и карбоциклическое кольцо или моноциклический гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами R_G;

каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF₅, =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилокси, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CONHC₃₋₆циклоалкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -NHCOC₃₋₆циклоалкила, -P(O)(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₃₋₆циклоалкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкила, -CONH₂, NH₂, C₁₋₆алкокси, гидроксила, -COOH, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, выбранными из =O, галогена, циано, C₁₋₄алкила и галоген-C₁₋₄алкила;

Sy представляет собой 5-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом Sy необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилокси, C₁₋₆алкоксиалкила, галоген-C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋

$\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

W представляет собой $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{C}(=\text{N}-\text{R}_\text{W})$, $\text{S}(=\text{O})$ или $\text{S}(=\text{O})_2$;

M представляет собой NR_M или O;

R_W представляет собой OH, CN или $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$;

R_M представляет собой H, $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ или $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, которые выбраны из галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=\text{O}$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$ и $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$;

L_1 представляет собой связь, $\text{C}_{1-3}\text{алкилен}$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенилен}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинилен}$, $-\text{CO}-$ или $-\text{CONH}-$, где алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

каждый из Y_1 и Y_2 независимо выбран из CR_4 или N;

каждый R_4 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CONHC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{алкила}$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_4 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$;

каждый из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо выбран из связи, NR_5 , O, CR_6R_7 , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом не более чем один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой связь;

каждый R_5 независимо выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{COC}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$ и $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$, где алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и COOH ;

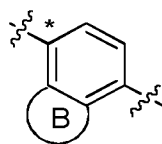
каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

необязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-12} карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где карбоциклическое кольцо или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила,

при условии, что:

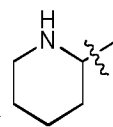


(1) А представляет собой , шестичленный гетероарил или 5-10-членный неароматический гетероцикл, при этом гетероарил и неароматический гетероцикл содержат 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

кольцо В представляет собой C_{3-12} карбоциклическое кольцо или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O;

каждый R_8 независимо выбран из H, $=O$, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-COOH$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-COOC_{1-4}$ алкила, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R_8 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

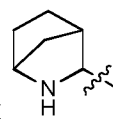


и Су не является замещенным или незамещенным ;

или

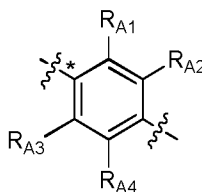
(2) А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом А необязательно замещен 1-3 группами R₈;

каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, циано, гидроксила, NH₂, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COOH, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R₈ необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;



и Су не является замещенным или незамещенным ;

или



(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

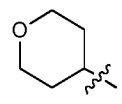
R_{A1}, R_{A2}, R_{A3} и R_{A4} независимо представляют собой R₈ и при этом R_{A1}, R_{A2}, R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

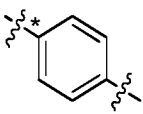
каждый R₈ независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -SC₁₋₄алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, циано, гидроксила, NH₂, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COOH, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O; при этом алкильные, алкокси-, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в случае R₈ необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH₂ и -COOH;

Су представляет собой 5-12-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, =O, галогена, циано,

гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила, галоген- C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{COC}_{1-4}$ алкила, $-\text{COOC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

и Су не является замещенным или незамещенным
или

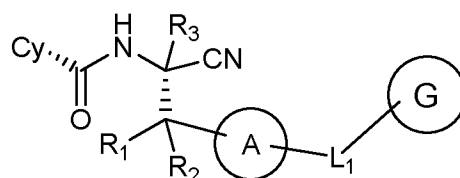


(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $-\text{COOH}$, и при этом R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=\text{O}$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-\text{COOH}$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

2. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (II):

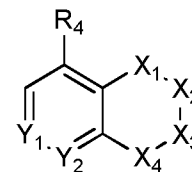


(II)

3. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл,

сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где

кольцо G представляет собой 5-9-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые



выбраны из N, S и O, или конденсированное кольцо формулы (I-1) (I-1), L₁ присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца, и при этом моноциклическое карбоциклическое кольцо или моноциклический гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами R_G;

каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF₅, =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкилокси, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -COOC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CONHC₃₋₆циклоалкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -NHCOC₃₋₆циклоалкила, -P(O)(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₃₋₆циклоалкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкила, -CONH₂, NH₂, C₁₋₆алкокси, гидроксила, -COOH, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из =O, галогена, циано, C₁₋₄алкила и галоген-C₁₋₄алкила;

Su представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, 7-10-членный спироциклический гетероцикл, 6-9-членный гетероцикл с кольцом с внутренним мостиком или 6-10-членный конденсированный гетероцикл, который содержит 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и при этом Su необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH₂, -COOH, C₁₋₄алкила, галоген C₁₋₄алкила, гидрокси C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₆алкоксиалкила, галоген C₁₋₄алкокси, -NHC₁₋₄алкила, -N(C₁₋₄алкил)₂, -COC₁₋₄алкила, -CONH₂, -CONHC₁₋₄алкила, -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCOC₁₋₄алкила, -S(O)C₁₋₄алкила, -S(O)₂C₁₋₄алкила, -S(O)NH₂, -S(O)NHC₁₋₄алкила, -S(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁₋₄алкила и -S(O)₂N(C₁₋₄алкил)₂;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил

необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$ и C_{1-4} алкила;

каждый R_4 независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, циано, гидроксила и NH_2 ; при этом алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил в случае R_4 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

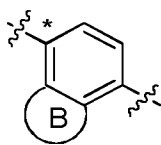
каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила, и при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

и необязательно R_6 и R_7 при одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила,

при условии, что:

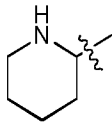


(1) А представляет собой , шестичленный гетероарил или 5-7-членный неароматический моноциклический гетероцикл, при этом гетероарил и неароматический моноциклический гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

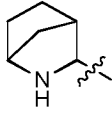
кольцо В представляет собой C_{4-6} карбоциклическое кольцо или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O;

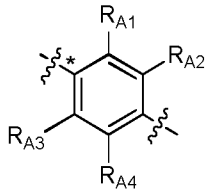
каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

и Су не является замещенным или незамещенным  ;
или

(2) А представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом А необязательно замещен 1-3 группами R_8 ;

каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

и Су не является замещенным или незамещенным  ;
или

(3) А представляет собой  , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

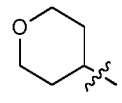
каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

каждый R_8 независимо выбран из H, =O, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, гидроксила, $-COOH$, NH_2 и C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, алкокси, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $-COOH$;

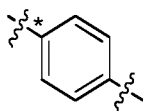
Су представляет собой 5-8-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила;

6циклоалкилокси, C_{1-6} алкоксиалкила, галоген- C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-S(O)C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-4}$ алкила, $-S(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_{1-4}$ алкила и $-S(O)_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

и Су не является замещенным или незамещенным
или



(4) А представляет собой

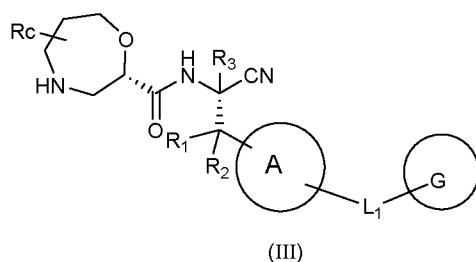


, где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил является необязательно замещенным 1-3 группами, выбранными из $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

4. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где соединение характеризуется структурой формулы (III):



где Rc представляет собой H, $=O$, галоген, циано, гидроксил, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкил, галоген- C_{1-4} алкил, гидрокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил или галоген- C_{1-4} алкокси;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, и при этом алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $COOH$ и C_{1-4} алкила;

L_1 представляет собой связь, C_{1-3} алкилен, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, C_{2-6} алкенилен, C_{2-6} алкинилен или $-CO-$, и при этом алкилен, алкенилен или алкинилен необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила и NH_2 ;

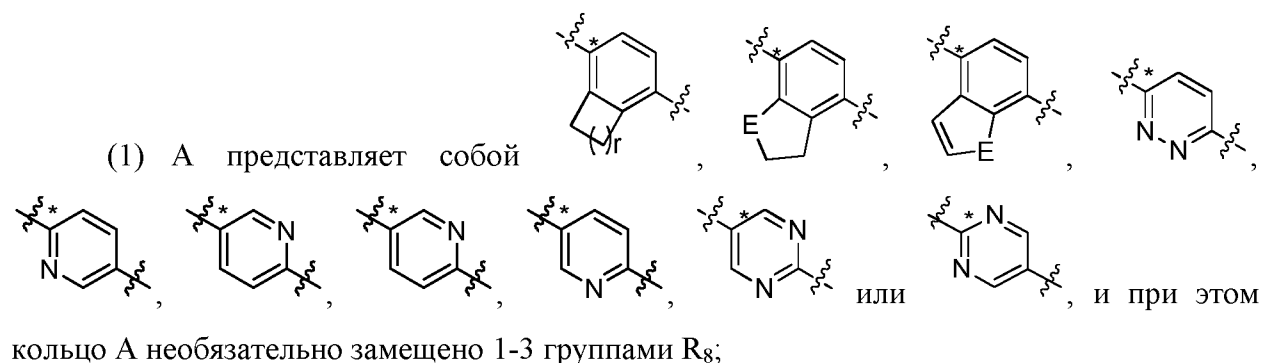
каждый R_5 независимо выбран из H , C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из H , дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

необязательно R_6 и R_7 образуют $=O$;

необязательно два R_5 при смежных атомах кольца, два R_6 при смежных атомах кольца или R_5 и R_6 при смежных атомах кольца в X_1 , X_2 , X_3 и X_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют двойную связь;

при условии, что:



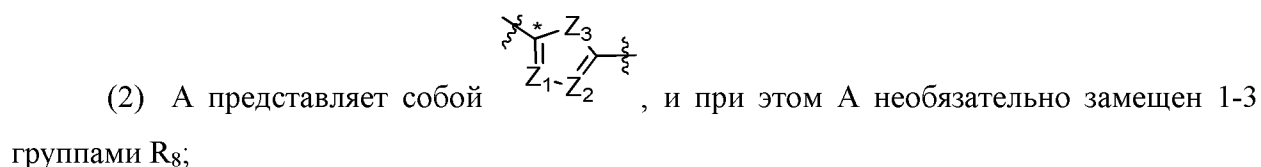
каждый R_8 независимо выбран из галогена, $=O$, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

r представляет собой целое число от 1 до 3;

E выбран из NH , S и O ;

или



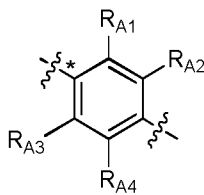
каждый R_8 независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

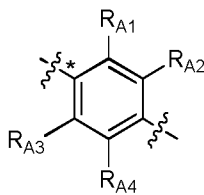
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N ;

Z_3 представляет собой S, O или NH;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

или

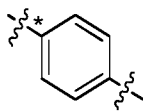


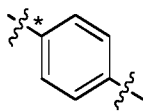
(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

и каждый R_8 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$;

или



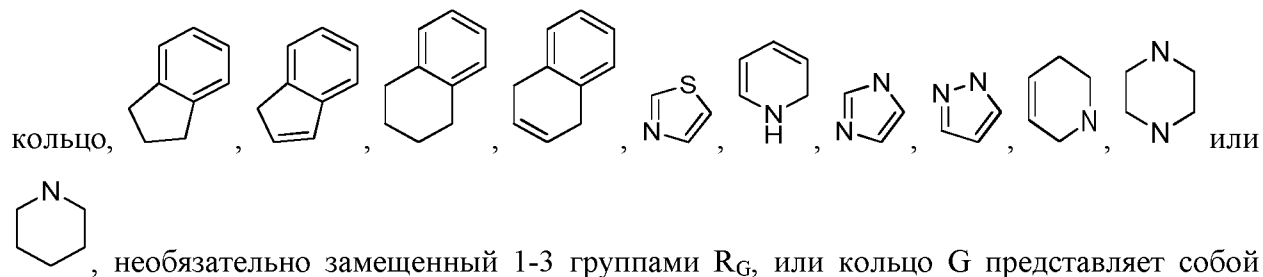
(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

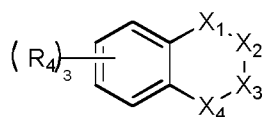
каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$.

5. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где

кольцо G представляет собой цикlopentan, циклогексан, циклогептан, бензольное



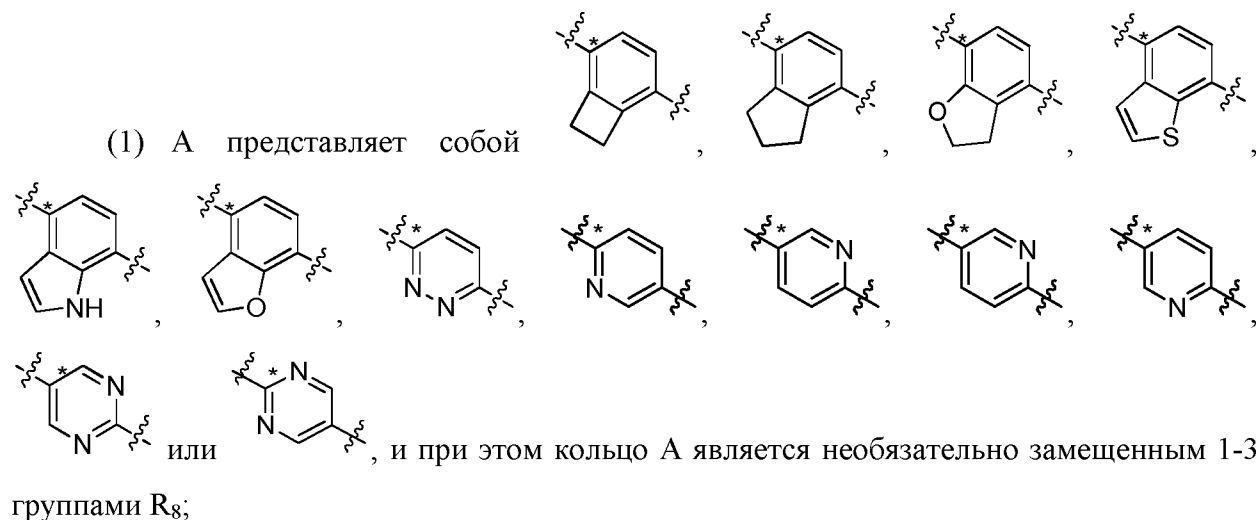


(I-2)

, и L_1 присоединен к кольцу G путем замещения любого атома водорода при атомах кольца;

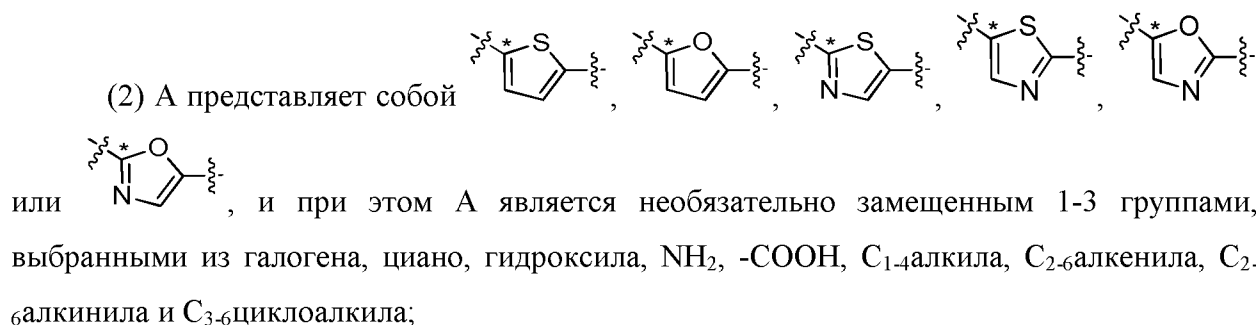
каждый R_G независимо выбран из дейтерия, SF_5 , $=O$, галогена, циано, гидроксила, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-COC_{1-4}$ алкила, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-4}$ алкила, $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ алкила, $-P(O)(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и при этом R_G необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, $-CONH_2$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, гидроксила, галогена и 5-7-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и дополнительно 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, которые выбраны из $=O$, галогена, циано, C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила;

при условии, что:

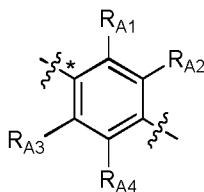


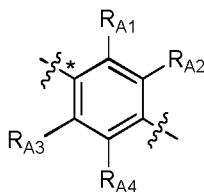
каждый R_8 независимо выбран из галогена, $=O$, циано, гидроксила, NH_2 , $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-SC_{1-4}$ алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила; или



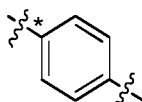
* обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила; или

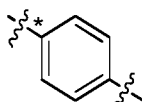


(3) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} независимо представляет собой R_8 и при этом R_{A1} , R_{A2} , R_{A3} и R_{A4} одновременно не представляют собой H;

и каждый R_8 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$; или

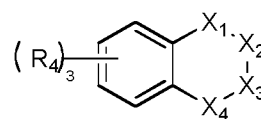


(4) А представляет собой , где * обозначает конец, присоединенный к атому углерода алкила;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, и при этом алкил, алкокси, алкенил и алкинил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$, и R_1 , R_2 и R_3 одновременно не представляют собой H; и

необязательно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, и при этом циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, NH_2 и $COOH$.

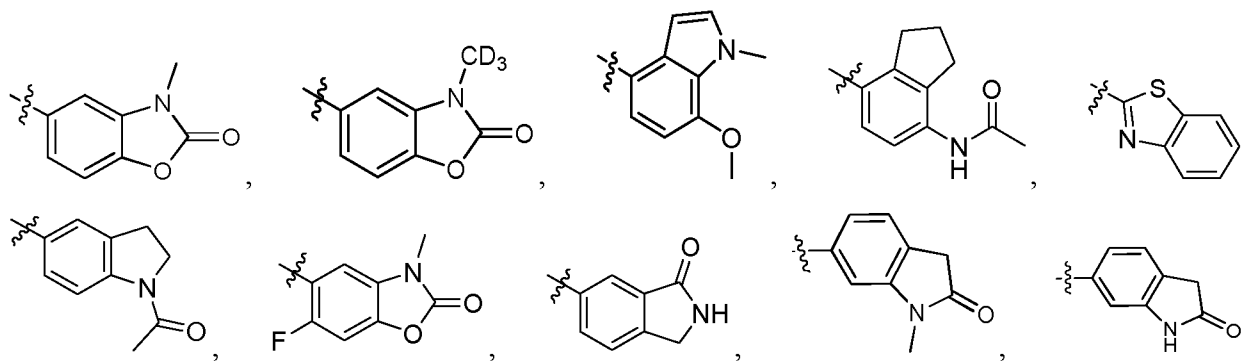
6. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл,

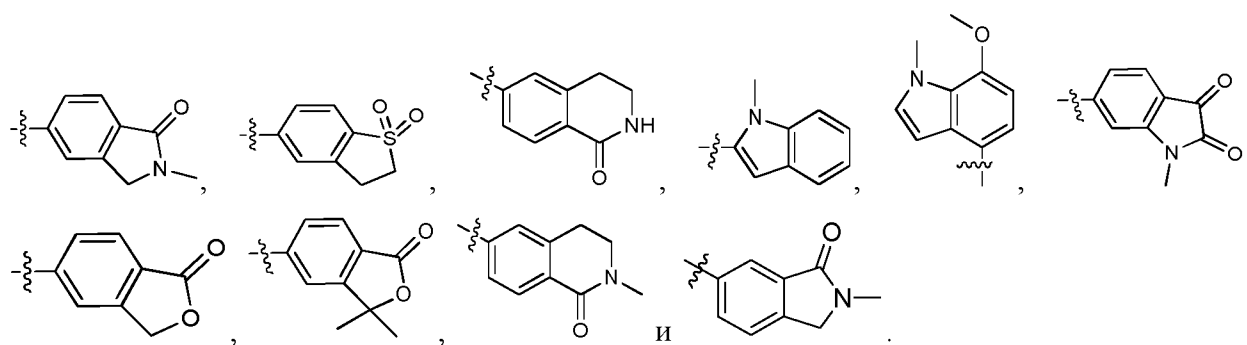


сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где
одной из следующих структур:

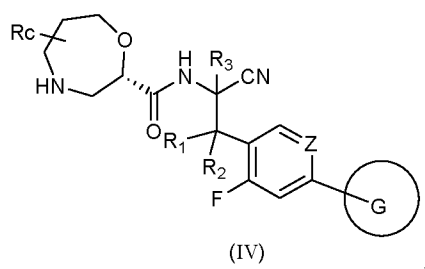
(I-2)

выбрано из





7. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение характеризуется структурой формулы (IV):



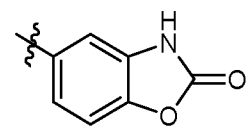
где

Rc представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкокси;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и при этом метил, этил, метокси или этокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из F, Cl, Br, циано, гидроксила и NH₂;

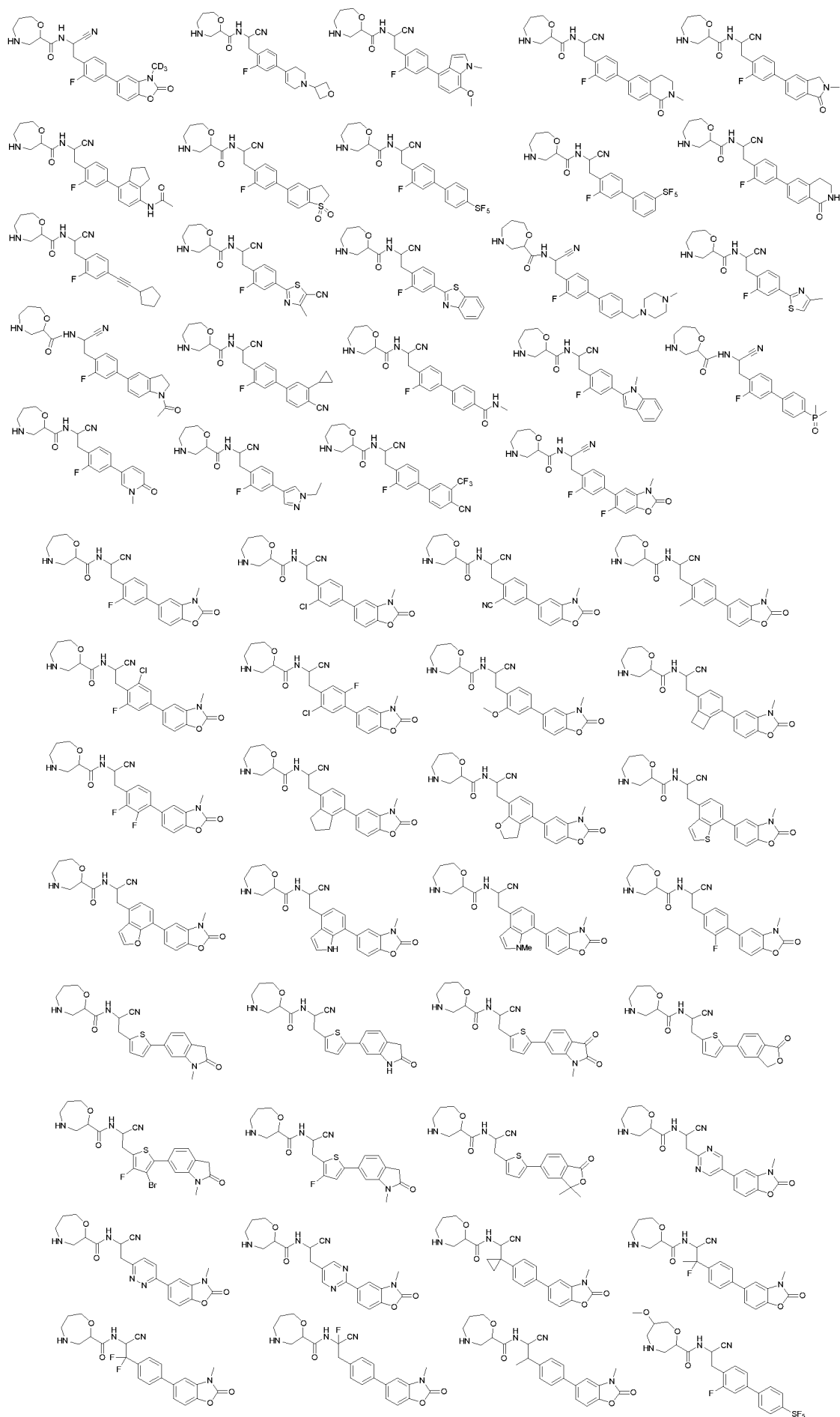
Z представляет собой CH или N;

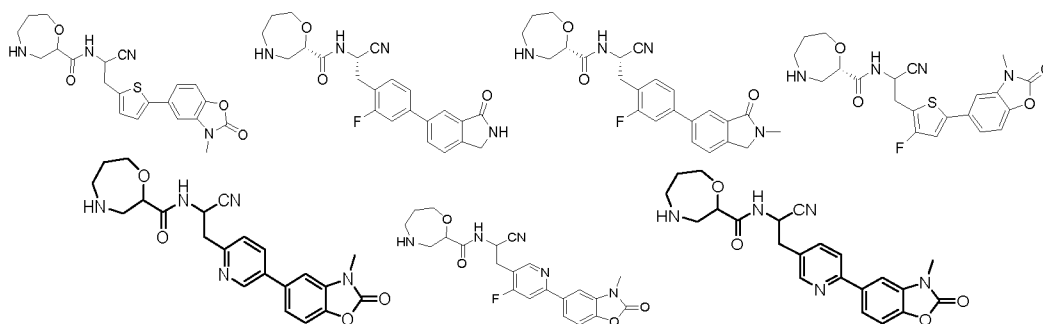
кольцо G представляет собой бензольное кольцо или необязательно замещенный 1-2 группами R_G; и



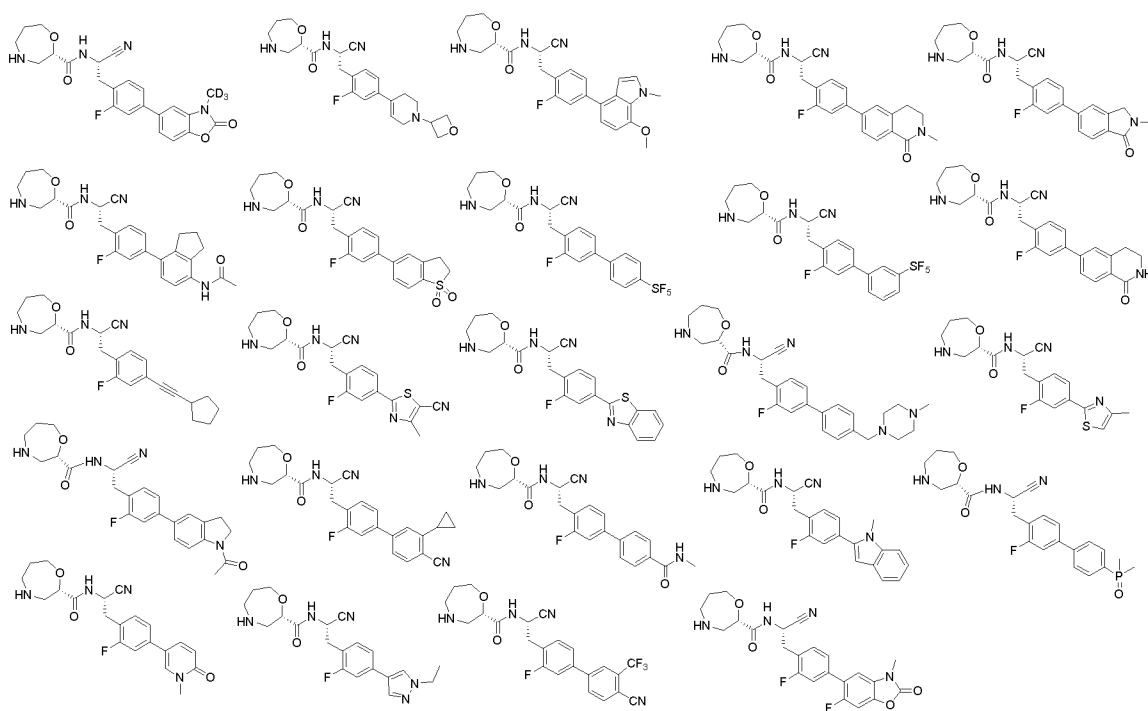
каждый R_G независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, SF₅ и CN, где метил, этил или пропил необязательно дополнительно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I.

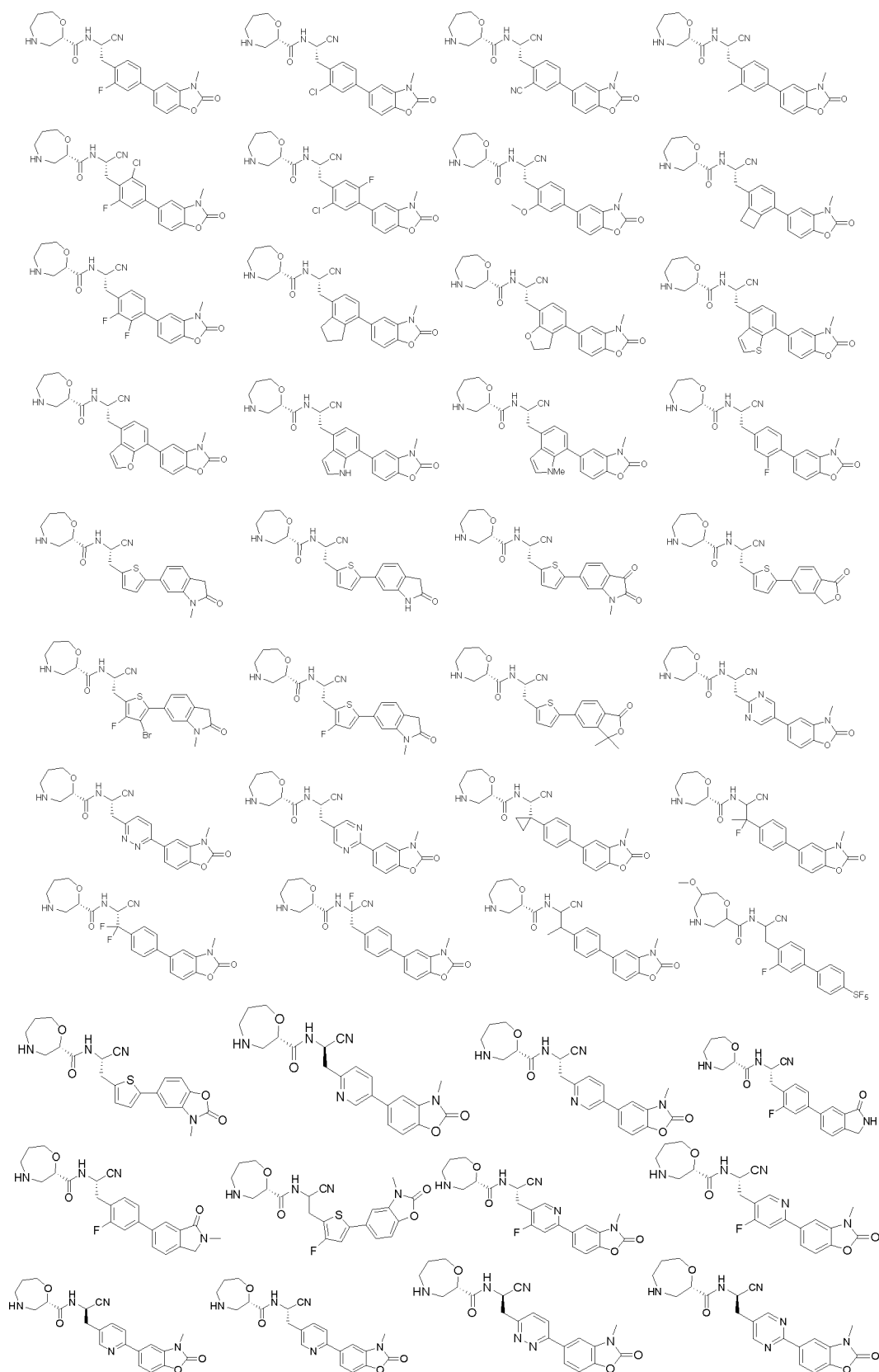
8. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из одной из следующих структур:





9. Соединение или его стереоизомер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из одной из следующих структур:





10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизмер, дейтерированный продукт, сокристалл, сольват или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

11. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного продукта, сокристалла, сольвата или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9 или композиции по п. 10 в получении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного дипептидилпептидазой 1.

12. Применение по п. 11, где заболевание выбрано из обструктивных заболеваний дыхательных путей, бронхоэктаза, муковисцидоза, астмы, эмфиземы, хронических обструктивных заболеваний легких.