

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 033686

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2019.11.15

(21) Номер заявки

201890165

(22) Дата подачи заявки

2016.08.02

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

## (54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ TNF-АЛЬФА

(31) 62/200,424

(32) 2015.08.03

(33) US

(43) 2018.07.31

(86) PCT/US2016/045110

(87) WO 2017/023905 2017.02.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Сяо Хай-Юнь, Дхар Т. Г. Мурали,  
Ли Нин, Дуан Джингву, Цзян Бинь,  
Лу Чжунхуэй, Нгу Хехьонг, Питтс  
Уильям Дж., Тино Джозеф (US)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва  
А.О., Гизатуллина Е.М., Карпенко  
О.Ю., Строкова О.В. (RU)

(56) WO-A2-2009155121

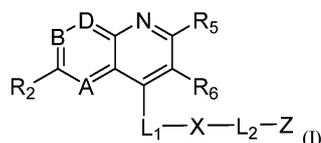
STADERINI ET AL.: "Lewis acid-catalyzed generation of C-C and C-N bonds on pi-deficient heterocyclic substrates", ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS, vol. 357, no. 1, 8 December 2014 (2014-12-08), pages 185-195, XP002762228, compounds 26, 27

OCHIANA ET AL.: "Repurposing human PDE4 inhibitors for neglected tropical diseases. Evaluation of analogs of the human PDE4 inhibitor GSK-256066 as inhibitors of PDEB1 of Trypanosoma brucei", CHEMICAL BIOLOGY AND DRUG DESIGN, vol. 85, 1 May 2015 (2015-05-01), pages 549-564, XP002762229, compounds 18a, 18b, 22a, 22b, 22c

DEGORCE ET AL.: "Discovery of novel 3-quinoline carboxamides as potent, selective and orally bioavailable inhibitors of Ataxia Telangiectasia mutated (ATM) kinase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, 3 June 2016 (2016-06-03), pages 6281-6292, XP002762230, compounds 6-10, 23, 74-78

WO-A1-2014009295

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где А представляет собой CR<sub>1</sub> или N; В представляет собой CR<sub>3</sub> или N; D представляет собой CR<sub>4</sub> или N; где ноль или один из А, В и D представляет собой N; X представляет собой связь или -NR<sub>8</sub>-; L<sub>1</sub> представляет собой связь или -CH<sub>2</sub> и остальные заместители определены в формуле изобретения. Указанные соединения являются модуляторами TNFα. Такие соединения и фармацевтические композиции, содержащие их, применимы при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний, связанных с активностью TNFα.



B1

033686

033686 B1

### Ссылка на родственные заявки

Согласно заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/200424, поданной 3 августа 2015 г., содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к гетероциклическим соединениям, применимым в качестве модуляторов передачи сигнала TNF $\alpha$ . В настоящем документе представлены гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, которые применимы для лечения состояний, связанных с активностью TNF $\alpha$ , в том числе воспалительных и аутоиммунных нарушений.

### Сведения о предшествующем уровне техники

TNF $\alpha$  является первым и архетипичным представителем суперсемейства TNF (TNFSF) лигандов. Лиганды TNFSF вовлекаются в регуляцию некоторых ключевых биологических процессов, в том числе в дифференцировку клеток, выживаемость клеток, клеточную смерть и воспаление. Лиганды суперсемейства TNF играют важную роль в регуляции и управлении иммунными и воспалительными ответами на многих уровнях. Общим структурным признаком лигандов TNFSF является образование тримерных комплексов, которые могут связываться с определенными TNFSF-рецепторами и активировать их. Подобно некоторым другим представителям семейства TNF $\alpha$  представляет собой трансмембранный белок II типа, который может быть секретирован как растворимая форма после протеолитического расщепления металлопротеазой. Как трансмембранная, так и растворимая формы TNF $\alpha$  образуют биологически активные тримерные комплексы, которые передают сигнал через TNF-рецепторы 1 и 2. TNF $\alpha$  может действовать на несколько типов клеток (Т-клетки, моноциты, эндотелиальные клетки) через TNFR с индукцией активации иммунной системы, продуцирования воспалительных цитокинов, остеокластогенеза и клеточной смерти.

Из-за их физиологических и патофизиологических функций лиганды TNF и TNFSF вовлекаются в патогенез ряда воспалительных и аутоиммунных нарушений (см., например, E.C. Keystone et al., J. Rheumatol., 2010, 37, 27-39 и L.M. Sedger & M.F. McDermott, Cytokine Growth Factor Rev., 2014, 25(4), 453-72). На сегодняшний день разработан и коммерчески доступен ряд модулирующих TNF $\alpha$  средств. Механизм действия клинически одобренных терапевтических средств на основе белка, направленных против TNF $\alpha$ , делает их конкурентными антагонистами для ингибирования связывания TNF $\alpha$  с TNFR1 и TNFR2. Такие средства включают в себя антитела, специфические в отношении TNF $\alpha$ , в том числе адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол и инфликсимаб. Другим одобренным средством для лечения TNF $\alpha$ -опосредованных нарушений является этанерсепт, химера молекулы иммуноглобулина и эктодомена TNFR2, который также предотвращает связывание TNF $\alpha$  с клеточными рецепторами.

Будучи модуляторами активности человеческого TNF $\alpha$ , гетероциклические соединения являются эффективными в лечении и/или предупреждении ряда болезней у человека. Они включают в себя воспалительные и аутоиммунные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, болевые и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, глазные нарушения и онкологические нарушения.

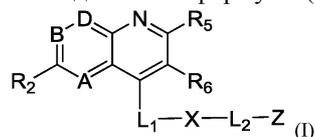
В международных заявках WO 2013/186229, WO 2014/009295 и WO 2014/009296 раскрываются соединения, применимые в качестве модуляторов TNF $\alpha$ .

Ввиду многочисленных состояний, при которых, как предполагают, будет полезно лечение, предусматривающее модулирование TNF, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать передачу сигналов TNF $\alpha$  и способы применения этих соединений, должны обеспечивать значительные терапевтические преимущества для широкого круга больных.

Настоящее изобретение относится к новому классу гетероциклических соединений, которые являются эффективными ингибиторами активности TNF $\alpha$ . Эти соединения являются применимыми в качестве фармацевтических средств с желаемыми значениями стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их лекарственного действия.

### Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



которые применимы в качестве ингибиторов TNF $\alpha$  и для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, связанных с активностью TNF $\alpha$ , и их фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции  $TNF\alpha$ , способ предусматривает введение субъекту при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей.

Один вариант осуществления относится к способу лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В частности, воспалительные и аутоиммунные заболевания включают в себя, без ограничения, системную красную волчанку, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, астму, болезнь "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, волчаночный нефрит, кожную волчанку, анкилозирующий спондилит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), ассоциированный с  $TNF$ -рецептором периодический синдром (TRAPS), гранулематоз Вегенера, саркоидоз, семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), болезнь Стилла, развившуюся у взрослых, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, псориазический артрит, множественный склероз, нейропатическую боль, подагру и подагрический артрит.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного препарата для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В настоящем изобретении раскрыты способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены далее в развернутом виде в продолжении описания.

#### Краткое описание графического материала

Настоящее изобретение проиллюстрировано при помощи ссылки на описанные ниже сопровождающие фигуры.

На фиг. 1 показан общий синтез соединений формулы (I) согласно схеме 1.

На фиг. 2 показан общий синтез соединений формулы (I) согласно схеме 2.

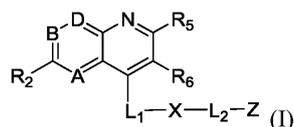
На фиг. 3 показан общий синтез соединений формулы (I) согласно схеме 3.

На фиг. 4 показан общий синтез соединений формулы (I).

На фиг. 5 показан общий синтез соединений формулы (I).

#### Подробное описание настоящего изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемым солям,

где A представляет собой  $CR_1$  или N;

B представляет собой  $CR_3$  или N;

D представляет собой  $CR_4$  или N;

где ноль или один из A, B и D представляет собой N;

X представляет собой связь или  $-NR_8-$ ;

$L_1$  представляет собой связь или  $-CH_2-$ ;

$L_2$  представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_2F)-$ ,  $-CH(CHF_2)-$ ,  $-CH(CF_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_2F)-$ ,  $-CH(CH_2CHF_2)-$ ,  $-CH(CH_2CF_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_2OH)-$ ,  $-CH(CH_2N(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(C(CH_3)_2OH)-$ ,  $-CH(CH_2CH=CH_2)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(\text{циклопропил})-$ ,  $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(C(CH_3)_2F)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2C(OH)(\text{фенил})-$ , циклопропил или циклобутил;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из  $C_{3-6}$ циклоалкила, циклопентенила, фенила, фуранила, имидазолила, индолинла, изохинолинла, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, пиперидинила, пиазинила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, тиазолила и тиофенила, причем указанная циклическая группа замещена от 0 до 3  $R_a$ ;

$R_1$  представляет собой H или F;

$R_2$  представляет собой:

(i) H, F, Cl или Br или

(ii) дигидропиридинонил, фенил, пиперидинил, пиазинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3  $R_{1a}$ ;

$R_3$  представляет собой H, F или Cl;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>5</sub> представляет собой H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил), -C(O)NH(пиридинил), -C(O)NH(фенил) или -CH<sub>2</sub>O(пиридинил);

R<sub>6</sub> представляет собой F, Cl или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой

F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(O)OH, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>3</sub>), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>(азетидинил), -CH<sub>2</sub>(пиперазинил), -CH<sub>2</sub>(бутоксикарбонилпиперазинил), -CH(OH)(циклопропил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(морфолинил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(карбоксихидропиридинил), -NH(карбамоилциклопропил), C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

гидроксипирролидинил, гидроксипиридинил, карбоксихидропиридинил, метоксикарбонилпирролидинил, гидроксипропилпирролидинил, гидроксипиранил, гидроксиксетанил, гидроксиметилморфолинил, диоксигидрохитетрагидропиридинил, пиперидинил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

пиперазинил, незамещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C=CH, -CH<sub>2</sub>(тетразолил) и пирролидинонил;

пиперазинонил, карбоксиметилпиперазинонил, морфолинил, диокситиоморфолинил, карбоксиазабицикло[3.2.1]октанил или пиридинил;

каждый R<sub>a</sub> независимо представляет собой

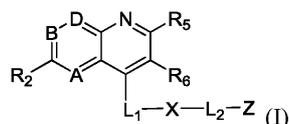
F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C(phenyl), -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(phenyl), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(пиразолил), -C(O)(пиридинил), -C(O)NH(фенил), -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=NOH, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(O)OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(метилпиразолил), оксазолидинонил, циклопентенил, имидазолидин-2,4-дионил, имидазолинонил, метилимидазолил, индолил, морфолинонил, морфолинил, пиразинил, пиридазинил, метилпиридазинил, диметоксипиридазинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, тетрагидропиридинил, тетразолил, метилтетразолил, тиазолил, триазолил, метилтриазолил, фенил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

пиразолил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>(фенил) и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинил);

пиридинил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(O)(морфолинила); или

пиримидинил, незамещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила и морфолинила.

Второй аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



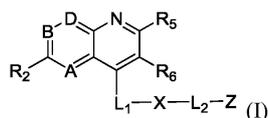
или его соли,

где A представляет собой CR<sub>1</sub>;

B представляет собой CR<sub>3</sub>;

D представляет собой CR<sub>4</sub>.

Третий аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



или его соли,

где L<sub>1</sub> представляет собой связь;

L<sub>2</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(циклопропил)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F)- или -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

X представляет собой -NR<sub>8</sub>-;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из

фенила, пиперидинила, пиразинила, пиразолила или пиридинила, пиримидинила, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 3, выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C<sub>1-2</sub>алкила, -CF<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>(фенила), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(O)OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -OC(фенила), -CH=N-OH, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(фенила), -CH=N-OH, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(фенила), -C(O)(пиразолила), C(O)(пиридинила), -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(метилпиразолила), циклопентенила, фенила, метилфенила, цианофенила, аминифенила, бутоксикарбонилфенила, метоксифенила, оксазолидинонила, индолила, метилимидазолила, имидазолинонила, имидазолидин-2,4-дионила, пиразинила, пиридазинила, метилпиридазинила, диметоксипиридазинила, пирролидинила, пирролидинонила, хлорфенила, фторфенила, морфолинила, морфолинонила, метилтриазолила, триазолила, тетразолила, метилтетразолила, тетрагидропиридинила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пиразолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>(фенила), -C(O)OH и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинила);

пиримидинила, незамещенного или замещенного одним заместителем, выбранным из -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, циклопропила и морфолинила; или

пиразолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(O)(морфолинила);

R<sub>2</sub> представляет собой дигидропиридинонил, фенил, пиперидинил, пиразинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>1a</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

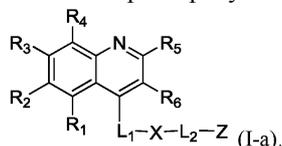
A представляет собой CR<sub>1</sub>;

B представляет собой CR<sub>3</sub>;

D представляет собой CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом или втором аспекте.

Соединения этого варианта осуществления характеризуются структурой формулы (I-a)



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

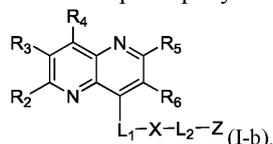
A представляет собой N;

B представляет собой CR<sub>3</sub>;

D представляет собой CR<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом или втором аспекте.

Соединения этого варианта осуществления характеризуются структурой формулы (I-b)



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

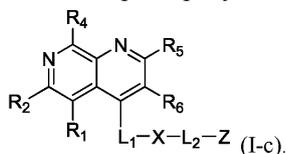
A представляет собой CR<sub>1</sub>;

В представляет собой N;

D представляет собой CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом или втором аспекте.

Соединения этого варианта осуществления характеризуются структурой формулы (I-c)



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

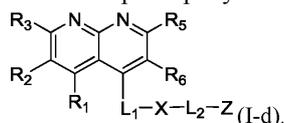
A представляет собой CR<sub>1</sub>;

B представляет собой CR<sub>3</sub>;

D представляет собой N;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом или втором аспекте.

Соединения этого варианта осуществления характеризуются структурой формулы (I-d)



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли,

где X представляет собой связь или -NR<sub>8</sub>-;

L<sub>1</sub> представляет собой связь или -CH<sub>2</sub>;

L<sub>2</sub> представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(циклопропил)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(OH)(фенил)-, циклопропил или циклобутил;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, циклопентенила, фенила, фуридила, имидазолила, индолинила, изохинолинила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, пиперидинила, пиазинила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, тиазолила и тиофенила, причем указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 R<sub>a</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой H или F;

R<sub>2</sub> представляет собой:

(i) H, F, Cl или Br или

(ii) дигидропиридионил, фенил, пиперидинил, пиазинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>1a</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>5</sub> представляет собой H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил), -C(O)NH(пиридинил), -C(O)NH(фенил) или -CH<sub>2</sub>O(пиридинил);

R<sub>6</sub> представляет собой H, F, Cl или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой

F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(O)OH, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>3</sub>), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>(азетидинил), -CH<sub>2</sub>(пиперазинил), -CH<sub>2</sub>(бутоксикарбонилпиперазинил), -CH(OH)(циклопропил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(морфолинил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(карбокспирролидинил), -NH(карбамоилциклопропил), C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

гидроксипропанонил, гидроксипирролидинил, карбокспирролидинил, метоксикарбонилпирролидинил, гидроксипропилпирролидинил, гидроксипиранил, гидроксиксетанил, гидроксиметилморфолинил, диоксогидрокситетрагидротиопиранил, пиперидинил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH и -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

пиперазинил, не замещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>,

-CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C=CH, -CH<sub>2</sub>(тетразолил) и пирролидинонила;

пиперазинонил, карбоксиметилпиперазинонил, морфолинил, диоксотиморфолинил, карбоксиазабицикло[3.2.1]октанил или пиридинил;

каждый R<sub>a</sub> независимо представляет собой

F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C(фенил), -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(пиразолил), -C(O)(пиридинил), -C(O)NH(фенил), -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=NOH, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(O)OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(метилпиразолил), оксазолидинонил, циклопентенил, имидазолидин-2,4-дионил, имидазолинонил, метилимидазолил, индолил, морфолинонил, морфолинил, пиазинил, пиридазинил, метилпиридазинил, диметоксипиридазинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, тетрагидропиридинил, тетразолил, метилтетразолил, тиазолил, триазолил, метилтриазолил, фенил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

пиразолил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>(фенил) и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинил);

пиридинил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(O)(морфолинил); или

пиримидинил, не замещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила и морфолинила;

A, B и D определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

X представляет собой связь или -NR<sub>8</sub>-;

L<sub>1</sub> представляет собой связь или -CH<sub>2</sub>;

L<sub>2</sub> представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(циклопропил)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(OH)(фенил)-, циклопропил или циклобутил;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, циклопентенила, фенила, фуридила, имидазолила, индолинила, изохинолинила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, пиперидинила, пиазинила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, тиазолила и тиофенила, причем указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 R<sub>a</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой H или F;

R<sub>2</sub> представляет собой:

(i) H, F, Cl или Br или

(ii) дигидропиридинонил, фенил, пиперидинил, пиазинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>1a</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>5</sub> представляет собой H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил), -C(O)NH(пиридинил), -C(O)NH(фенил) или -CH<sub>2</sub>O(пиридинил);

R<sub>6</sub> представляет собой H, F, Cl или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой

F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(O)OH, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>3</sub>), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>(азетидинил), -CH<sub>2</sub>(пиперазинил), -CH<sub>2</sub>(бутоксикарбонилпиперазинил), -CH(OH)(циклопропил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(морфолинил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(карбоксипирролидинил), -NH(карбамоилциклопропил), C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

гидроксипропанонил, гидроксипирролидинил, карбоксипирролидинил, метоксикарбонилпирролидинил, гидроксипропилпирролидинил, гидроксипиранил, гидроксиксетанил, гидроксиметилморфолинил, диоксогидрокситетрагидропиранил, пиперидинил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;

пиперазинил, не замещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2$  (тетразолил) и пирролидинонила;

пиперазинонил, карбоксиметилпиперазинонил, морфолинил, диоксотиморфолинил, карбоксиазабицикло[3.2.1]октанил или пиридинил;

каждый  $R_a$  независимо представляет собой

F, Cl, Br,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}$  (фенил),  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2$  (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$  (пиразолил),  $-\text{C}(\text{O})$  (пиридинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2$  (метилпиразолил), оксазолидинонил, циклопентенил, имидазолидин-2,4-дионил, имидазолинонил, метилимидазолил, индолил, морфолинонил, морфолинил, пиазинил, пиридазинил, метилпиридазинил, диметоксипиридазинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, тетрагидропиридинил, тетразолил, метилтетразолил, тиазолил, триазолил, метилтриазолил, фенил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$  и  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

пиразолил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2$  (фенил) и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (морфолинил);

пиридинил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{C}(\text{O})$  (морфолинила); или

пиримидинил, не замещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропила и морфолинила;

A, B и D определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

$L_1$  представляет собой связь;

$L_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$ ,  $-\text{CH}(\text{CHF}_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}$  (циклопропил)-,  $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F})-$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

X представляет собой  $-\text{NR}_8-$ ;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из

фенила, пиперидинила, пиазинила, пиазолила или пиридинила, пиримидинила, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 3, выбранными из F, Cl, Br,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-2}$  алкила,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2$  (фенила),  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}=\text{C}$  (фенила),  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  (фенила),  $-\text{C}(\text{O})$  (пиазолила),  $-\text{C}(\text{O})$  (пиридинила),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2$  (метилпиазолила), циклопентенила, фенила, метилфенила, цианофенила, аминофенила, бутоксикарбонила, фенила, метоксифенила, оксазолидинонила, индолила, метилимидазолила, имидазолинонила, имидазолидин-2,4-дионила, пиазинила, пиридазинила, метилпиридазинила, диметоксипиридазинила, пирролидинила, пирролидинонила, хлорфенила, фторфенила, морфолинила, морфолинонила, метилтриазолила, триазолила, тетразолила, метилтетразолила, тетрагидропиридинила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пиазолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2$  (фенила),  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (морфолинила);

пиримидинила, не замещенного или замещенного одним заместителем, выбранным из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ , циклопропила и морфолинила; или пиазолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{C}(\text{O})$  (морфолинила);

$R_2$  представляет собой дигидропиридинонил, фенил, пиперидинил, пиазинил, пиазолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3  $R_{1a}$ ;

$R_8$  представляет собой H,  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ ;

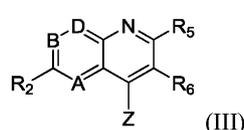
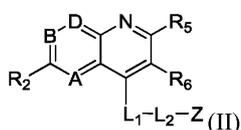
A, B, D,  $R_5$  и  $R_6$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; X представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR_g-$ ; m равен 0, 1, 2, 3 или 4; n равен 0, 1, 2, 3 или 4 и A, B, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_8$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$  и  $R_y$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR_g-$ ; один из m и n равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из m и n равен 1, 2, 3 или 4 и A, B, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_8$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H; а другой из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; X представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$  или  $-NR_g-$ ; один из m и n равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из m и n равен 1, 2, 3 или 4 и A, B, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_8$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$  и  $R_y$  определены в первом аспекте.

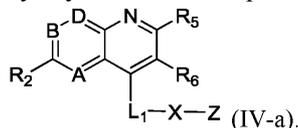
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где X представляет собой связь;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; m равен 0, 1, 2, 3 или 4; n равен 0, 1, 2, 3 или 4 и A, B, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_8$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$  и  $R_y$  определены в первом аспекте. Этот вариант осуществления включает в себя соединения, характеризующиеся структурами формулы (II), в которых сумма m+n равна 1, 2 или 3; и формулы (III), в которых оба m и n равны нулю:



В настоящий вариант осуществления включены соединения формулы (II). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где m равен 1, 2, 3 или 4; n равен 0;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и A, B, D, X,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$ ,  $R_y$  и m определены в первом аспекте.

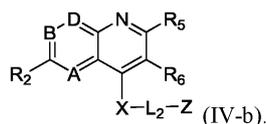
Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (IV-a)



В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1 или 2. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где m равен нулю; n равен 1, 2, 3 или 4;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и A, B, D, X,  $L_1$ ,  $L_2$ , Z,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$ ,  $R_y$  и n определены в первом аспекте.

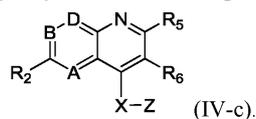
Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (IV-b)



В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $n$  равен 1 или 2. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $n$  равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $m$  равен нулю;  $n$  равен 0 и  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген, -OH, -CN,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и  $A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $X$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$  и  $R_y$  определены в первом аспекте.

Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (IV-c)



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -O-, -S- или  $-NR_8$ -;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген, -OH, -CN,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4;  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R_8$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_h$  и  $R_y$  определены в первом аспекте. Этот вариант осуществления включает в себя соединения, характеризующиеся структурами формул (IV-a), (IV-b) и (IV-c). В настоящий вариант осуществления включены соединения формулы (IV-a), в которой  $m$  равен 1 или 2. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IV-b), в которой  $n$  равен 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -O- и  $A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $Z$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген, -OH, -CN,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -S- и  $A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $Z$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген, -OH, -CN,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой  $-NR_8$ - и  $A$ ,  $B$ ,  $D$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $L_1$ ,  $L_2$  и  $Z$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой галоген, -OH, -CN,  $C_{1-5}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилтио, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-5}$ алкокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арилокси, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $-NR_hR_h$ ,  $-NR_bC(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_hC(O)R_y$ ,  $-NR_bC(O)OR_b$ ,  $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$  или  $-NR_hS(O)_2R_y$ ; или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-

членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -O-, -S- или -NR<sub>8</sub>- и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой галоген, -OH, -CN, C<sub>1-5</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub> алкилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub> алкокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>h</sub>C(O)R<sub>y</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> или -NR<sub>h</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>y</sub>; или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -O- или -NR<sub>8</sub>- и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой галоген, -OH, -CN, C<sub>1-5</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>h</sub>C(O)R<sub>y</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> или -NR<sub>h</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>y</sub>; или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $X$  представляет собой -O- или -S- и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых по меньшей мере один из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой H и один из  $m$  и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, а другой из  $m$  и  $n$  равен 1, 2, 3 или 4. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой галоген, -OH, -CN, C<sub>1-5</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>h</sub>C(O)R<sub>y</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> или -NR<sub>h</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>y</sub>; или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4 и  $n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где L<sub>1</sub> представляет собой -(CR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>)<sub>m</sub>-;  $m$  равен 1, 2, 3 или 4; каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, -OH или -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub> и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, -CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -OH.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где L<sub>2</sub> представляет собой -(CR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-;  $n$  равен 1, 2, 3 или 4; каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, -OH или -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub> и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, L<sub>1</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, -CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -OH.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-14-членного карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, арила и моно- и бициклического гетероарила, причем указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 R<sub>a</sub> и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой циклическую группу, выбранную из C<sub>3-7</sub>циклоалкила, 5-7-членного гетероциклила, фенила, нафталинила и моно- и бициклического гетероарила, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой циклическую группу, выбранную из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 5-7-членного гетероциклила, фенила и моно- и бициклического гетероарила, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой 3-14-членный карбоциклил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub> и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Также включены соединения, в которых Z представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой 5-10-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Также включены соединения, в которых Z представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой арил или моно- или бициклический гетероарил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой фенил, нафталинил или моно- или бициклический гетероарил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой фенил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксазол, тиазол, имидазол, пирозол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензотиазол, индолил, бензимидазол, индазол, бензотриазол, пирролопиридинил, триазинил, пирролопиридинил, триазолопиридинил, пирролопиримидинил, пирролопиридазинил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, имидазопиридазинил, имидазопиримидинил, имидазопиразинил, триазолопиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил или хиноксалинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой арил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой фенил или нафталинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Примеры подходящих моноциклических гетероариллов включают в себя пирролил, фуранил, тиофенил, оксазол, тиазол, имидазол, пирозол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, пиридинил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>. Примеры подходящих бициклических гетероариллов включают в себя бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензотиазол, индолил, бензимидазол, индазол, бензотриазол, пирролопиридинил, триазинил, пирролопиридинил, триазолопиридинил, пирролопиримидинил, пирролопиразинил, пирролопиридазинил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, имидазопиридазинил, имидазопиримидинил, имидазопиразинил, триазолопиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил и хиноксалинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где A представляет собой CR<sub>1</sub>; R<sub>1</sub> представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>фторалкил или C<sub>1-3</sub>алкокси и B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H, F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>фторалкил или C<sub>1-2</sub>алкокси. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H, F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H, F, -CN или -CH<sub>3</sub>; соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H, F или -CH<sub>3</sub>; соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>; и соединения, в которых R<sub>1</sub> представляет собой H.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R<sub>2</sub> представляет собой H, R<sub>1a</sub>, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, замещенный от 0 до 6 R<sub>1a</sub>, C<sub>2-4</sub>алкинил, замещенный от нуля до 4 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(арил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>); и A, B, D, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>g</sub>, r, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>2</sub> представляет собой H, R<sub>1a</sub>, C<sub>1-4</sub> фторалкил, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>2</sub> представляет собой H, R<sub>1a</sub>, C<sub>1-3</sub>фторалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>). Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>2</sub> представляет собой H, F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный от нуля до 7 R<sub>a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)NH<sub>2</sub>,

-OC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC(O)OH, -OC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHS(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>p</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHS(O)<sub>p</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -S(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -S(O)<sub>p</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил) или -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>; где p определен в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где В представляет собой CR<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>); и A, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>g</sub>, p, r, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>3</sub> представляет собой H, F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>1a</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>O(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NH<sub>2</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>r</sub>(моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>3</sub> представляет собой H, F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>1a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>) или -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где D представляет собой CR<sub>4</sub>; R<sub>4</sub> представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил или C<sub>1-3</sub>алкокси и A, B, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>4</sub> представляет собой H, F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>фторалкил или C<sub>1-2</sub>алкокси. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>4</sub> представляет собой H, F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где сумма m+n не равна нулю; каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, -OH, -NR<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-3</sub>алкил) или -N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub> и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub>, -OH или -NH<sub>2</sub>. Также включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где сумма m+n не равна нулю; два R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членную спирокарбоциклическую или спирогетероциклическую группу и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой 3-7-членную спирокарбоциклическую группу. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>7</sub> представляет собой 3-7-членную спирогетероциклическую группу.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где X представляет собой -NRs-; Rs представляет собой H или C<sub>1-2</sub>алкил и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>8</sub> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R<sub>8</sub> представляет собой H.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный от нуля до 7 R<sub>a</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, фенил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -OC(O)R<sub>b</sub>, -OC(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -OC(O)OR<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> или -C(O)NR<sub>b</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, p, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный от нуля до 7 R<sub>a</sub>, -C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHS(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>p</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHS(O)<sub>p</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -S(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -S(O)<sub>p</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub> или -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NH(C<sub>1-3</sub>алкил) или -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, фенил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_a$  независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>фторалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>фторалкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OH, -C(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)NH(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(=NH)(NH<sub>2</sub>), C<sub>3-7</sub>циклоалкил, фенил, 5-7-членный гетероцикл, моноциклический или бициклический гетероарил, -O(фенил), -O(бензил), O(гетероцикл), -S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-3</sub>алкил), -S(O)<sub>p</sub>(фенил), -S(O)<sub>p</sub>(гетероцикл), -NHS(O)<sub>2</sub>(фенил), -NHS(O)<sub>2</sub>(гетероцикл), -NHS(O)<sub>2</sub>NH(фенил), -NHS(O)<sub>2</sub>NH(гетероцикл), -NH(арил, замещенный от 0 до 3 R<sub>x</sub>), -NH(гетероцикл), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)(C<sub>1-3</sub>алкил), -NHC(O)(гетероцикл), -OC(O)(фенил), -OC(O)(гетероцикл), -NHC(O)NH(фенил), -NHC(O)NH(гетероцикл), -OC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -OC(O)O(фенил), -OC(O)O(гетероцикл), -OC(O)NH(фенил), OC(O)NH(гетероцикл), -NHC(O)O(фенил), -NHC(O)O(гетероцикл), -NHC(O)O(C<sub>1-3</sub>алкил), -C(O)NH(фенил), -C(O)NH(гетероцикл), -C(O)O(фенил), C(O)O(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>NH(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>NH(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)NH(фенил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NH(гетероцикл), -OC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -OC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)O(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)O(гетероцикл), -C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -NHS(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -NHS(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -NHP(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -NHC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -NHC(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(фенил), -N(C<sub>1-3</sub>алкил)C(O)N(C<sub>1-3</sub>алкил)(гетероцикл) или -Si(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>3</sub>; или два R<sub>a</sub>, присоединенные к тому же атому углерода, образуют =O и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте.

В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>a</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>фторалкил, C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>фторалкокси. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых два R<sub>a</sub>, присоединенные к тому же атому углерода, образуют =O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R<sub>b</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>b</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>b</sub> независимо представляет собой C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R<sub>c</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>; или два R<sub>c</sub>, присоединенные к тому же атому азота, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, замещенное от 0 до 3 R<sub>g</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>c</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых два R<sub>c</sub>, присоединенные к тому же атому азота, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, замещенное от 0 до 3 R<sub>g</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R<sub>d</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>d</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>d</sub> независимо представляет собой C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R<sub>e</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный от нуля до 7 R<sub>f</sub>, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6 R<sub>f</sub>, фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>f</sub>; и A, B, D, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>f</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>e</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от нуля до 7 R<sub>f</sub>. Также в настоящий ва-

риант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_e$  независимо представляет собой  $C_{3-7}$ -циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_f$ , 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6  $R_f$ , фенил, замещенный от 0 до 3  $R_f$ , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3  $R_f$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_f$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ,  $C_{1-3}$ алкокси, замещенный от нуля до 7  $R_a$ ,  $C_{3-7}$ -циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арил, замещенный от 0 до 3  $R_a$ , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3  $R_a$ ; и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_a$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_f$  независимо представляет собой H, F, Cl, -OH, -CN,  $C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$  или  $C_{1-3}$ алкокси, замещенный от нуля до 7  $R_a$ . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_f$  независимо представляет собой  $C_{3-7}$ -циклоалкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 6  $R_a$ , арил, замещенный от 0 до 3  $R_a$ , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3  $R_a$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_g$  независимо представляет собой H, F, -OH, -CN,  $C_{1-2}$ алкил, -CF<sub>3</sub> или фенил и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_a$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_g$  независимо представляет собой H, F, -OH, -CN, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_g$  независимо представляет собой H или -CH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_h$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ ,  $C_{3-7}$ -циклоалкил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , моно- или бициклический гетероцикл, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , фенил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ ; и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_x$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_h$  представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_h$  независимо представляет собой  $C_{3-7}$ -циклоалкил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , моно- или бициклический гетероцикл, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , фенил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_x$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -CN,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-6}$ фторалкил или  $C_{1-3}$ алкокси и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_x$  независимо представляет собой H, F, Cl, -CN,  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{1-3}$ фторалкил или  $C_{1-3}$ алкокси. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_x$  независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый  $R_y$  независимо представляет собой  $C_{1-3}$ алкил и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_y$  независимо представляет собой  $C_{1-2}$ алкил. Также включены соединения, в которых каждый  $R_y$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый p независимо представляет собой 1 или 2 и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый p равен 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R независимо представляет собой ноль, 1, 2 или 3 и A, B, D,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ , X и Z определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых r равен 0, 1 или 2. Также включены соединения, в которых каждый r равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где A представляет собой  $CR_1$ ; B представляет собой  $CR_3$ ; D представляет собой  $CR_4$ ;  $R_2$  представляет собой  $-(CR_gR_g)_t$  (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3  $R_{1a}$ );  $R_5$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 6  $R_a$ ;  $R_6$  представляет собой F, Cl или -CN; m равен нулю или 1; n равен нулю или 1; X представляет собой -NR<sub>8</sub>-; и Z представляет собой фенил, замещенный от 0 до 3  $R_a$ ; и  $L_1$ ,  $L_2$ , r,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_8$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_a$  или  $R_g$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_a$  независимо представляет собой -OH или -NH(фенил, замещенный от 0 до 2  $R_x$ ). Также включены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой H;  $R_3$  представляет собой H и  $R_4$  представляет собой H.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где A представляет собой CH; B представляет собой CH; D представляет собой CH;  $R_2$  представляет собой пирозолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен -CN, -CH<sub>3</sub> или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;  $R_5$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил);  $R_6$  представляет собой Cl;  $L_1$  представляет собой связь;  $L_2$  представляет собой связь; X представляет собой -NH- и Z представляет собой диметилфенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $R_2$  представляет собой H, F, Cl или Br и A, B, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , X, Z,  $R_5$  и  $R_6$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_2$  представляет собой F, Cl или Br. Также в на-

стоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_2$  представляет собой Н.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $R_2$  представляет собой фенил или пиримидинил, замещенный от 0 до 3  $R_{1a}$ ; и А, В, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , X, Z,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_{1a}$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_2$  представляет собой фенил или пиримидинил, замещенный  $-C(CH_3)_2OH$ . Также включены соединения, в которых  $R_2$  представляет собой пиримидинил, замещенный  $-C(CH_3)_2OH$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где  $R_2$  представляет собой пиримидинил, замещенный от 0 до 3  $R_{1a}$ ; и А, В, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , X, Z,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_{1a}$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_2$  представляет собой пиримидинил, замещенный  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_3)(OH)CH_2OH$ , пиперазинил, замещенный  $-CH_2C(O)OH$ , пиперазинонил или цианопиримидинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой фенил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, фенила и пиридинила, пиримидинила, пиразолила; и А, В, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , X,  $R_2$ ,  $R_5$  и  $R_6$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой диметилфенил, фторфенил, дифторфенил, бром, фторфенил и трифторметилфенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой пиридинил замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl, Br, -NH<sub>2</sub> и -C(O)NH<sub>2</sub>; и А, В, D,  $L_1$ ,  $L_2$ , X,  $R_2$ ,  $R_5$  и  $R_6$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где X представляет собой -C(OH)-, -C(O)-, -C(NH<sub>2</sub>)- или -NR<sub>8</sub>-; Z представляет собой C<sub>4-8</sub> алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>q</sub>; R<sub>8</sub> представляет собой Н или C<sub>1-2</sub>алкил и А, В, D,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , R<sub>8</sub> и R<sub>q</sub> определены в третьем аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $L_1$  представляет собой связь. Также включены соединения, в которых  $L_2$  представляет собой связь. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $L_1$  представляет собой связь и  $L_2$  представляет собой связь.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где X представляет собой -C(OH)-, -C(O)-, -C(NH<sub>2</sub>)- или -NH-; Z представляет собой C<sub>4-8</sub> алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>q</sub>; каждый R<sub>q</sub> независимо представляет собой H, F, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>;  $L_1$  представляет собой связь;  $L_2$  представляет собой связь и А, В, D,  $R_2$ ,  $R_5$  и  $R_6$  определены в третьем аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых ноль или один из А, В и D представляет собой N. Также включены соединения, в которых А представляет собой CR<sub>1</sub>, В представляет собой CR<sub>3</sub> и D представляет собой CR<sub>4</sub>. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой C<sub>5-7</sub> алкил, замещенный от 0 до 3 R<sub>q</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению согласно второму варианту осуществления или его соли, где X представляет собой -O-, -S- или -NR<sub>8</sub>-.

Один вариант осуществления относится к соединению согласно второму варианту осуществления или его соли, где X представляет собой -O-, -S- или -NR<sub>8</sub>-; R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой H, галоген, -OH, -CN, C<sub>1-5</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилтио, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, C<sub>1-5</sub>алкокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, арилокси, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>, -NR<sub>h</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>h</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>h</sub>C(O)R<sub>y</sub>, -NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub> или -NR<sub>h</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>y</sub>; или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и один из m и n равен 0, 1 или 2, а другой из m и n равен 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению согласно второму варианту осуществления или его соли, где А представляет собой CR<sub>1</sub>; В представляет собой CR<sub>3</sub>; и D представляет собой CR<sub>4</sub>.

Один вариант осуществления относится к соединению согласно второму варианту осуществления или его соли, где А представляет собой CR<sub>1</sub>; В представляет собой CR<sub>3</sub>; D представляет собой CR<sub>4</sub>; X представляет собой -NR<sub>8</sub>-; Z представляет собой фенил, замещенный от 0 до 3 R<sub>a</sub>; R<sub>2</sub> представляет собой -(CR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>)<sub>1</sub> (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R<sub>1a</sub>); R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный от 0 до 6 R<sub>a</sub>; R<sub>6</sub> представляет собой F, Cl или -CN; m равен нулю или 1 и n равен нулю или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению согласно второму варианту осуществления или его соли, где А представляет собой CH; В представляет собой CH; D представляет собой CH; R<sub>2</sub> представляет собой пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен -CN, -CH<sub>3</sub> или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH; R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил); R<sub>6</sub> представляет собой Cl;  $L_1$  представляет собой связь;  $L_2$  представляет собой связь; X представляет собой -NH- и Z представляет собой диметилфенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

- 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (1);  
 3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-амин (2);  
 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (3);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (4);  
 этил-3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат (5);  
 трет-бутил-4-(4-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (6);  
 3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-метил-6-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)хинолин-4-амин (7);  
 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)-N-метилпиколинамид (8);  
 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколиновую кислоту (9);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-фтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (10);  
 2-(5-(3-хлор-4-((фениламино)метил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (11);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-диметиламино)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (12);  
 (S)-(4-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)бензил)глицин (13);  
 метил-(S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат (14);  
 (S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (15);  
 (S)-2-(4-(4-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (16);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)хинолин-4-амин (17);  
 4-(5-(3,8-дихлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (18);  
 3,8-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)хинолин-4-амин (19);  
 3,8-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-амин (20);  
 2-(4-(3,8-дихлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (21);  
 4-(3,8-дихлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)-N-метилбензолсульфонамид (22);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид (23);  
 6-(1-((3-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид (24);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколинамид (25 и 26);  
 6-(1-((3-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколинамид (27);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколинамид (28);  
 (R)-3-хлор-6-(4-((этиламино)метил)фенил)-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (29);  
 (R)-6-(4-(азетидин-1-илметил)фенил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (30);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновую кислоту (31);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-(пиримидин-3-ил)хинолин-2-карбоксамида (32);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-метилхинолин-2-карбоксамида (33);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N,N-диметилхинолин-2-карбоксамида (34);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-фенилхинолин-2-карбоксамида (35);  
 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-(пиримидин-4-ил)хинолин-2-карбоксамида (36);  
 6-(6-карбамоилпиримидин-3-ил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-(пиримидин-3-ил)хинолин-2-карбоксамида (37);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фтор-N-фенилпиколинамид (38);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-N-этил-5-

фторпиколинамид (39);  
 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (40);  
 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-((пиридин-3-илокси)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (41);  
 5-(2-(азидометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (42);  
 5-(2-(аминаметил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (43);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (44);  
 2-(4-(5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (45);  
 2-(4-(5-(2-амино-3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (46);  
 2-(5-(3-хлор-4-(индолин-1-иламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (47);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-метилиндолин-1-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (48);  
 1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (49);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-циклобутилпропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (50);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-метил-1-(пиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (51);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(пиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (52);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (53);  
 2-(5-(3-хлор-4-(2-метил-2-фенилгидразинил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (54);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (55);  
 2-(5-(4-((4-бром-2-(1H-пирозол-1-ил)бензил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (56);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-фенилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (57);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-циклогексилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (58);  
 (S)-2-(5-(3-хлор-4-((1-циклогексилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (59);  
 трет-бутил-(S)-3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (60);  
 трет-бутил-(R)-3-((R)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (61);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (62);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (63);  
 2-(5-(4-((1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (64);  
 N-(4-аминобутил)-5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколинамид (65);  
 2-(5-(3-хлор-4-((этил(фенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (66);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-фторфенил)(метил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (67);  
 2-(5-(3-хлор-4-((этил(2-фторфенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (68);  
 1-((5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол (69);  
 2-((5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол (70);  
 2-((5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1,3-диол (71);  
 4-(5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (72);  
 3-((5-(2-амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1,2-диол (73);  
 (S)-4-(5-(3-хлор-4-((S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-карбоновую кислоту (74);  
 (S)-4-амино-1-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (75);  
 (S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)уксусную кислоту (76);  
 2-(4-(5-(3-хлор-4-((S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-

ил)пиперазин-2-ил)уксусную кислоту (77);  
 (S)-2-(1-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (78);  
 (S)-4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (79);  
 (S)-1-((5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол (80);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)уксусную кислоту (81);  
 (R)-2-(1-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (82);  
 ((R)-4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метанол (83);  
 ((S)-4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол (84);  
 ((R)-4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)морфолин-3-ил)метанол (85);  
 ((S)-4-(5-(3-хлор-4-(((S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол (86);  
 ((S)-4-(5-(3-хлор-4-(((S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)морфолин-2-ил)метанол (87);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин (88);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамид (89);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетамид (90);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид (91);  
 (S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (92);  
 (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропановую кислоту (93);  
 (S)-3-амино-2-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропановую кислоту (94);  
 (S)-3-ацетамидо-2-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропановую кислоту (95);  
 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-(S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (96 и 97);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (98);  
 метил-(S)-3-амино-2-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаноат (99);  
 2-амино-2-(4-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)этан-1-ол (100);  
 (R)-N-(4-аминобутил)-5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиколинамид (101);  
 (R)-6-(4-(1-аминоциклопропил)фенил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (102);  
 (S)-3-((S)-1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-карбоксамид (103);  
 (R)-3-((R)-1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-карбоксамид (104);  
 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-(S)-1-этилпиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (105);  
 3-((S)-3-((S)-1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (106);  
 1-((S)-3-((S)-1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-ил)этанон (107);  
 1-((R)-3-((R)-1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-ил)этан-1-он (108);  
 метил-(S)-3-ацетамидо-2-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаноат (109);  
 (R)-N-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)бензил)ацетамид (110);  
 (R)-N-(1-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)циклобутил)-метансульфонамид (111);

3-(4-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-он (112);  
 (R)-N-(1-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)циклобутил)ацетамид (113);  
 (R)-4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидроксициклогексан-1-он (114);  
 3-амино-3-(4-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропановую кислоту (115);  
 2-амино-3-(4-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропановую кислоту (116);  
 (R)-2-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-1,3-дифторпропан-2-ол (117);  
 (R)-6-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (118);  
 (R)-3-амино-3-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)циклобутан-1-ол ((119);  
 (R)-1-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)циклопентан-1-ол (120);  
 (1R,2R)-1-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,2-диол (121);  
 6-бром-3,8-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (122);  
 (R)-1-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (123);  
 (R)-N-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-N-метилакриламид (124);  
 (R)-1-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он (125);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (126);  
 1-(6-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диол (127);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколиновую кислоту (128);  
 6-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид (129);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (130);  
 (R)-N-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидроксициклогексил)ацетамид (131 и 132);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(фуран-2-ил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (133);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2,3,3-триметилциклопент-1-ен-1-ил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (134);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-морфолинофенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (136);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (137);  
 4-(2-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2-метилизохинолин-1(2H)-он (138);  
 2-(5-(3-хлор-4-(гептан-2-иламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (139);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-циклопентил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (140);  
 2-(5-(3-хлор-4-((4-(6-метил-1H-индол-3-ил)бутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (141);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(1-(4-хлорфенил)циклопентил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (142);  
 3-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-1,1-дифенилбутан-1-ол (143);  
 2-(5-(4-((1-(1H-индол-4-ил)пропан-2-ил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (144);  
 2-(5-(3-хлор-4-(4-(трифторметил)бензиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (145);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-(трифторметил)бензил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (146);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (147);

- 2-(5-(3-хлор-4-((4-(дифторметокси)бензил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (148);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2,5-диметилфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (149);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (150);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-(трифторметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (151);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (152);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-хлорфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (153);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-фенилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (154);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (155);  
 2-(5-(3-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (156);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (157);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)циклопропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (158);  
 2-(5-(3-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (159);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2,5-дифторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (160);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-фенилциклопропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (161);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фторпиридин-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (162);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2,4-дифторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (163);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (164);  
 2-(5-(3-хлор-4-((3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (165);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиридин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (166);  
 3-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-3-(2-фторфенил)пропан-1-ол (167);  
 2-(5-(3-хлор-4-((3,3-дифтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (168);  
 2-(5-(3-хлор-4-((3,3,3-трифтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (169);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (170);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (171);  
 4-(3-хлор-4-((1-(изотиазол-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (172);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиримидин-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (173);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(изоксазол-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (174);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (175);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиридин-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (176);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (177);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(4-метилпиримидин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (178);  
 2-(4-(3-хлор-4-((1-(оксазол-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (179);  
 2-(5-(4-(2,5-диметилфениламино)-2-метокси-3-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (180);  
 4-((2,5-диметилфенил)амино)-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метилхинолин-2-ол (181);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-(3-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (182);  
 2-(5-(4-((2,5-диметилфенил)амино)-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (183);  
 2-(5-(4-((2,5-диметилфенил)амино)-2,3-диметилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (184);  
 2-(5-(3-хлор-4-((2-(4-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (185);  
 5-(4-((2,5-диметилфенил)амино)-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)-N-метилпиколинамид (186);  
 2-(4-(5-(4-((2,5-диметилфенил)амино)-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (187);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (188);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)-2-метилпропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (189);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (190);

- 2-(5-(3-хлор-4-((циклопропил(2-фторфенил)метил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (191);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(фуран-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (192);
- (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-фенилэтил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (193);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(тиазол-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (194);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (195);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(тиофен-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (196);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (197);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиразин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (198);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(тиофен-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (199);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (200);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (201);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(тиазол-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (202);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(оксазол-5-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (203);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(фуран-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (204);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (205);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(оксазол-4-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (206);
- (S)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (207);
- (S)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-фенилэтил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (208);
- 2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (209);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (210);
- 2-(4-(3-хлор-4-((1-(тиазол-5-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (211);
- 2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-фенилэтил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (212);
- (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-6-метил-8-((1-фенилэтил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (213);
- 2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-фенилэтил)амино)-3-фтор-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (214);
- (R)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (215);
- 2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(3-винилфенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (216);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (217);
- 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (218);
- (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)хинолин-4-амин (219);
- (R)-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)метанол (220);
- (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(6-(метилсульфонил)пиримидин-3-ил)хинолин-4-амин (221);
- (R)-3-хлор-6-(2-этоксипиримидин-5-ил)-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (222);
- (R)-3-хлор-6-(2-этилпиримидин-5-ил)-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (223);
- метил(R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат (224);
- (R)-4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид (225);
- (R)-4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (226);
- (R)-3-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)оксетан-3-ол (227);
- (R)-2-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (228);
- 2-(5-(3-хлор-4-((2-фтор-1-(2-фторфенил)-2-метилпропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (229);
- 2-(5-(3-хлор-4-((3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (230);
- 2-(4-(3-хлор-4-((3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (232);
- (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил (233);
- (R)-6-(2-(4-((2Н-тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (237);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-

2-ол (238);  
 ± 2-(5-(8-((1-(3-аминофенил)этил)амино)-7-хлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (239);  
 (R)-2-(5-(4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-3-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (240);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (гомохиральный) (241);  
 2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (242);  
 этил-1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (243);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (244);  
 2-(1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ол (245);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (246);  
 2-(5-(3-хлор-8-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (247);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (248);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (249);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (250);  
 4-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (251);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (252);  
 2-(5-(3-хлор-5-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (253);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол (254);  
 5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-карбонитрил (255);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)этан-1,2-диол (256);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол (257);  
 2-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ол (258);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-1,2-диол (259);  
 (4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)(циклопропил)метанол (260);  
 (4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)(циклопропил)метанол (261);  
 (4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)(циклопропил)метанол (262);  
 (4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)(циклопропил)метанол (263);  
 (1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)циклопропил)метанол (264);  
 (1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)циклопропил)метанол (265);  
 2-(1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (266);  
 2-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)-2,6-дифторфенил)пропан-2-ол (267);  
 2-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)-2,6-дифторфенил)пропан-2-ол (268);  
 (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-7-фторхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (269);  
 (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-7-фторхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (270);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-(((1S,2R)-2-фенилциклопропил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-

ил)пропан-2-ол (271);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-2-морфолиноэтан-1-ол (272);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)-2-морфолиноэтан-1-ол (273);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)-2-морфолиноэтан-1-ол (274);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)-2-морфолиноэтан-1-ол (275);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)-2-морфолиноэтан-1-ол (276);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-2-морфолиноэтан-1-ол (277);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)циклопропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (278);  
 2-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)циклопропил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (279);  
 (R)-2-(4-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (280);  
 метил-1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат (281);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (282);  
 2-(1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)пропан-2-ол (283);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ол (284);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (285);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-2-морфолиноэтан-1-ол (286);  
 4-(5-(7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол (287);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-2-морфолиноэтан-1-ол (288);  
 4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидрокситетрагидро-2Н-гиопиран-1,1-диоксид (289);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)этан-1,2-диол (290);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)этан-1,2-диол (291);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ол (292);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ол (293);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-ол (294);  
 4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (295);  
 2-(5-(3,5-дихлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (296);  
 (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-8-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (297);  
 2-(5-(3-хлор-8-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (298);  
 (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-8-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (299);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диол (300);  
 2-(5-(3-хлор-8-фтор-4-((1-(4-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (301);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-8-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (302);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-8-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (303);  
 (R)-(2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-

ил)пиперазин-1-ил)ацетил)глицин (304);  
 (S)-2-(4-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)-8-фтор-2-метилхинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (305);  
 2-(5-(3-хлор-8-фтор-2-метил-4-((1-фенилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (306);  
 2-(5-(3-хлор-8-фтор-4-((1-(3-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (307);  
 ±2-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (308);  
 2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (309);  
 4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид (310);  
 3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-2-метил-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)хинолин-4-амин (311);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (312); (R)-3-(1-((3-хлор-2-метил-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (313);  
 (R)-4-фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил (314);  
 (R)-4-фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензамид (315);  
 (R)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (316);  
 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2,5-дифторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (317);  
 (R)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (318);  
 (R)-2-(5-(4-((1-(3-бромфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (319);  
 (S)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (320);  
 (R)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (321);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-2-метил-4-((1-фенилэтил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (322);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (323);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (324);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (325);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (326);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (327);  
 (R)-6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин (328);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин (329);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (330);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (331);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(4-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (332);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(5-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (333);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-метилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (334);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (335);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (336);  
 трет-бутил-(R)-4-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (337);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (338);

- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (339);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (340);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пиразин-2-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (341);
- (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (342);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (343);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (344);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пиримидин-2-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (345);
- (R)-2-(4-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (346);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (347);
- (R)-2-(5-(4-((1-(5-(6-аминопиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (348);
- (R)-1-(4-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (349);
- (R)-2-(5-(4-((1-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (350);
- (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-метилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (351);
- (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (352);
- 2-(5-(4-([1,1'-бифенил]-2-ил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (353);
- (S)-метил-3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (354);
- трет-бутил-(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)карбамат (359);
- (R)-2-(5-(4-((1-(5-амино-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (360);
- (R)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пирролидин-2-он (361);
- (R)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пирролидин-2-он (362);
- (R)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-фенил)пирролидин-2-он (363);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пирролидин-1-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (364);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (365);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (366);
- (R)-3-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)оксазолидин-2-он (367);
- (R)-2-(5-(4-((1-(3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (368);
- (R)-4-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)морфолин-3-он (369);
- (R)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)имидазолидин-2-он (370);
- (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (371);
- (S)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)имидазолидин-2-он (372);
- (R)-1-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)имидазолидин-2-он (373);
- (R)-2-(5-(4-((1-(5-амино-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-



фторфенол (405);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(5-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (406);

(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойную кислоту (407);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол, TFA соль (408);

(R)-1-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1-он (409);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (410);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(фенилэтинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (411);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (412);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (413);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (414);

метил(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензоат (415);

(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N-метилбензамид (416);

(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N,N-диметилбензамид (417);

(S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (418);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (419);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (420);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (421);

5-(3-((R)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)имидазолидин-2,4-дион (422 и 423);

(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида оксим (424);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (425);

(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензолсульфонамид (426);

метил(R)-3-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)сульфонил)пропаноат (427);

(R)-3-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1H-пирозол-5-карбоновую кислоту (428);

(R)-2-(5-(4-((1-(5-(аминометил)-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (429);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (430);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (431);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)-4,5-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ол (432);

2-(5-(3-хлор-4-(((1R)-1-(2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (433);

2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (434);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (435);

(R)-2-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-этил)-4-фторфенил)уксусную кислоту (436);

(R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-

- ил)пропан-2-ол (437);  
 (R)-2-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)-этил)фенокси)уксусную кислоту (438);  
 (R)-2-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)-этил)-4-фторфенокси)уксусную кислоту (439);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (440);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (441);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (442);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенокси)пропан-1-ол (443);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)-этил)-4-фторфенокси)пропан-1-ол (444);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пропанамид (445);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пропановую кислоту (446);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-2-метил-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (447);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-2-метил-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (448);  
 (R)-5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-7-фтор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2(Ш)-он (449);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-2-метил-6-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)хиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (450);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)хиолин-4-амин (451);  
 (R)-N-(1-(5-аллил-2-фторфенил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (452);  
 3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)пропил)хиолин-4-амин (453);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (454);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (455);  
 (R)-6-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)хиолин-4-амин (456);  
 (R)-N-(1-(5-аллилокси)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (457);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенокси)пропан-1-ол (458);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)хиолин-4-амин (459);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(6-метоксипиримидин-3-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (460);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-3-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (461);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(3-метоксифенил)этил)хиолин-4-амин (462);  
 3-хлор-N-(1-(2-(трифторметил)фенил)этил)хиолин-4-амин (463);  
 (R)-3-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пропан-1-ол (464);  
 (R)-1-(4-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (465);  
 (R)-N-(1-(5-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (466);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(2-морфолинопиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (467);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (468);  
 (R)-2-(5-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (469);  
 N-(5-бром-2-метилфенил)-3-хлор-2-метилхиолин-4-амин (470);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)хиолин-4-амин (471);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (472);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)хиолин-4-амин (473);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)этил)хиолин-4-амин (474);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(2-метилпиримидин-3-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (475);  
 (S)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)хиолин-4-амин (476);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(6-метилпиридазин-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (477);  
 (R)-N-(1-(5-(6-аминопиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (478);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (479);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (480);  
 (R)-N-(1-(5-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (481);  
 N-(1-(4-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)ацетамид

- (482);  
 (R)-1-(1-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)циклобутил)мочевину  
 (483);  
 4-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фтор-6-метилпиримидин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (484);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензойную кислоту (485);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (486);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид (487);  
 1-(3-((R)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (488);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензонитрил (489);  
 (R)-2-(4-(3-хлор-4-((1-(пиразин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (490);  
 1-(3-((S)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (491);  
 1-(3-((S)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (492);  
 (S)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид (493);  
 (S)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-3-фтор-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (494);  
 (S)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (495);  
 (S)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-3-фтор-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (496);  
 (S)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид (497);  
 (S)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензонитрил (498);  
 (S)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторбензонитрил (499);  
 (R)-2-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (500);  
 (S)-2-(5-(7-хлор-8-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (501);  
 2-(4-(3-хлор-2-метил-4-((1-(тиофен-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (502);  
 2-(4-(3-хлор-2-метил-4-((1-(тиофен-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (503);  
 1-(3-((R)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (504);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (505);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(6-(диметиламино)пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (506);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(5-метилпиримидин-3-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (507);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(6-этилпиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (508);  
 (S)-N-(1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)-3-хлорхинолин-4-амин (509);  
 (R)-N-(1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)-3-хлорхинолин-4-амин (510);  
 (R)-N-(1-(5-(5-аминопиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхинолин-4-амин (511);  
 (R)-N-(1-(5-(2-аминопиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхинолин-4-амин (512);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3,6-диметоксипиридазин-4-ил)-2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (513);  
 (R)-5-(3-(1-((3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пиколинонитрил (514);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиридазин-4-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (515);  
 N-(5-бром-2-фторбензил)-3-хлорхинолин-4-амин (516);  
 3-хлор-N-(2-фтор-5-метоксибензил)хинолин-4-амин (517);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(6-метилпиримидин-3-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (518);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (519);  
 (R)-5-(3-(1-((3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-2-метоксиникотинонитрил (520);  
 (R)-N-(1-(5-(5-амино-6-метоксипиримидин-3-ил)-2-фторфенил)этил)-3-хлорхинолин-4-амин (521);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(5-метоксипиримидин-3-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (522);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(4-(метиламино)пиримидин-3-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (523);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил)этил)хинолин-4-амин (524);

- (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (525);  
 (R)-N-(1-(3'-амино-4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (526);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (527);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1H-индол-2-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (528);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (529);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-2-метилхиолин-4-амин (530);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-2-метилхиолин-4-амин (531);  
 (R)-6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (532);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-2-метилхиолин-4-амин (533);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил)этил)-2-метилхиолин-4-амин (534);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (535);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-2-фторфенил)этил)хиолин-4-амин (536);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (537);  
 (R)-N-(1-(5-бром-2-фторфенил)этил)-3-хлор-2-метилхиолин-4-амин (538);  
 (R)-3'-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил (539);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-6-(пиридин-4-ил)хиолин-4-амин (540);  
 (R)-5-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)никотинонитрил (541);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (542);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (543);  
 (R)-3-хлор-6-фтор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (544);  
 (R)-3,6-дихлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (545);  
 (R)-6-бром-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (546);  
 (R)-N-(1-(2'-амино-4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)-3-хлорхиолин-4-амин (547);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(4-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (548);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(4-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)хиолин-4-амин (549);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиолин-4-амин (550);  
 (R)-(5-(3-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)пиридин-3-ил)(морфолино)метанон (551);  
 (R)-3'-(1-((3-хлорхиолин-4-ил)амино)этил)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (552);  
 (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пиридин-3-ил)фенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (553);  
 (R)-2-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)ацетамид (554);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-1,5-нафтиридин-4-амин (555);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-2-метил-1,8-нафтиридин-4-амин (556);  
 (S)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)пропил)хиолин-4-амин (557);  
 (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)пропил)хиолин-4-амин (558);  
 (S)-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)хиолин-4-амин (559);  
 (R)-4-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-7-фтор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (560);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-2-метил-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (561);  
 4-(5-(4-((1-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)-3-хлорхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он (562);  
 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (563);  
 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-3-ил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (564);  
 ((S)-3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хиолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)(1H-пиразол-4-ил)метанон (565);  
 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-3-ил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (567);  
 (R)-2-((1-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)фенил)циклобутил)амино)этан-1-ол (568);  
 (R)-1-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)бензил)мочевину (569);  
 1-(3-((R)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (570);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-6-метил-8-((1-(3-винилфенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (571);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (572);

(R)-1-((5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-циклопропан-1-карбоксамид (587);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)бензонитрил (588);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)бензонитрил (589);  
 (R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (590);  
 2-((5-(3-хлор-4-((R)-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропанамид (591);  
 N-(2-(4-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ил)ацетамид (592);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту (593);  
 (R)-2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту (594);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (595);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диола (596);  
 1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диола (597);  
 3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(4-(морфолин-3-ил)фенил)хинолин-4-амин (598);  
 3-(1-((3-хлор-6-(4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)-7-фторхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (599);  
 1-(4-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)-2-(метиламино)этан-1-ола (600);  
 3-(1-((3-хлор-6-(4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)-7-фторхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (601);  
 4-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (602);  
 1-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (603);  
 (2S)-2-амино-1-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (604);  
 (3S)-3-амино-4-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (605);  
 (2R)-2-амино-1-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (606);  
 (3R)-3-амино-4-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (607);  
 3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-амин (608);  
 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)циклобутил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (609);  
 1-(2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (610);  
 (1R,5S,8r)-3-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновую кислоту (611) или  
 2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-8-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (612).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

1-(3-((R)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)фенил)этан-1,2-диола (573);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(3-винилфенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (574);  
 1-(3-((R)-1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)фенил)этан-1,2-диола (575);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (576);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (577);  
 (R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-

ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (578);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойную кислоту (579);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)бензамид (580);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)бензамид (581);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойную кислоту (582);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (583);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (584);

(R)-2-((5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)ацетамид (585);

(R)-3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрил (586) или

(R)-2-(5-(7-хлор-3-фтор-8-((1-(2-фтор-5-(пиримидин-3-ил)фенил)этил)амино)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

(S)-2-(5-(3-хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (234) или

(2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (235 и 236).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

2-(4-(6-хлор-5-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,8-нафтиридин-3-ил)фенил)пропан-2-ол (231) или ((S)-3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-3-ил)метанон (566).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

2-(5-(3-хлор-4-((4-метилпентан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (135);

1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2,4-диметилпентан-1-ол (355);

$\pm$ 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-он (356) или

2-(5-(4-(1-амино-2-метилпентил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (357 и 358).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой:

2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (1);

3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-амин (2);

5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (3) или

2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (4).

### Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. В свою очередь, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

В настоящей области техники условное обозначение  использовались в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемые в настоящем описании термины "гало" и "галоген" относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH<sub>2</sub>.

Термин "гидрокси" относится к группе -OH.

Термин "нитро" относится к группе -NO<sub>2</sub>.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной и неразветвленной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя, без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, "C<sub>1-6</sub>алкил" означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "галогеналкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Например, подразумевается, что "C<sub>1-4</sub>галогеналкил" включает в себя C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Иллюстративные примеры галогеналкильных групп включают в себя, без ограничения, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CFCl<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "фторалкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что "C<sub>1-4</sub>фторалкил" включает в себя C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя, без ограничения, -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Термин "гидроксиалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает в себя -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкил.

Термин "аминоалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминными группами. Например, "аминоалкил" включает в себя -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub>аминоалкил.

Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Приводимые в качестве примера такие группы включают в себя этенил или аллил. Например, "C<sub>2-6</sub>алкенил" означает алкенильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от двух до шести.

Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Приводимые в качестве примера такие группы включают в себя этинил. Например, "C<sub>2-6</sub>алкинил" означает алкинильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от двух до шести.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из насыщенной моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкильных

групп включают в себя, без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа "С", то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "С<sub>3-6</sub>циклоалкил" означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкенил" относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкенильных групп включают в себя, без ограничения, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил. Если числа в индексе стоят после символа "С", то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкенильная группа. Например, "С<sub>4-6</sub>циклоалкенил" означает циклоалкенильные группы с атомами углерода в количестве от четырех до шести.

Используемый в настоящем описании термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе (-ОСН<sub>3</sub>). Например, "С<sub>1-3</sub>алкокси" означает алкоксигруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

Термины "галогеналкокси" и "-О(галогеналкил)" представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-О-). Например, предусмотрено, что "С<sub>1-4</sub>галогеналкокси" включает в себя С<sub>1</sub>-, С<sub>2</sub>-, С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>-галогеналкоксигруппы.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-О-). Например, предусмотрено, что "С<sub>1-4</sub>фторалкокси" включает в себя С<sub>1</sub>-, С<sub>2</sub>-, С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>-фторалкоксигруппы.

Термины "гидроксиалкокси" и "-О(гидроксиалкил)" представляют собой гидроксиалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-О-). Например, предусмотрено, что "С<sub>1-4</sub>гидроксиалкокси" включает в себя С<sub>1</sub>-, С<sub>2</sub>-, С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>-гидроксиалкоксигруппы.

Используемый в настоящем описании термин "алкилтио" относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом серы, например метилтиогруппе (-SCH<sub>3</sub>). Например, "С<sub>1-3</sub>алкилтио" означает алкилтиогруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

Используемый в настоящем описании термин "арилтио" относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом серы, например фенилтиогруппе (-S(фенил)).

Термины "карбоцикло", "карбоциклический" или "карбоциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, где все атомы всех колец являются углеродными. Карбоциклильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность. Таким образом, термин включает в себя неароматические кольца, такие как, например, циклоалкильные, циклоалкенильные и циклоалкинильные кольца. Приводимые в качестве примера бициклические карбоциклильные группы включают в себя инданил, инденил, дигидронафтаденил, тетрагидронафтаденил, гексагидронафтаденил, октагидронафтаденил, декагидронафтаденил, бициклооктанил и бициклононанил.

Используемый в настоящем описании термин "арил" относится к группе атомов, полученных из молекулы, содержащей ароматическое(ие) кольцо(а), удалением одного атома водорода, который связан с ароматическим(и) кольцом(ами). Гетероарильные группы, которые содержат два или более колец, должны включать в себя только ароматические кольца. Приводимые в качестве примеров арильные группы включают в себя, без ограничения, фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как допускает валентность.

Используемый в настоящем описании термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой. Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как допускает валентность.

Используемый в настоящем описании термин "арилокси" относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, феноксигруппе (-О(фенил)).

Термин "гетероатом" относится к кислороду (О), сере (S) и азоту (N).

Термины "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим, по меньшей мере, насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, где одно или несколько из колец содержат по меньшей мере один гетероатом (О, S или N), причем указанный гетероатом, содержащийся в кольце, предпочтительно содержащем от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбран из О, S и/или N. Кольцо такой группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и, кроме того, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы, необязательно, могут быть окислены и атомы азота, необязательно, могут быть кватернизованы. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Гетеро-

циклокольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как допускает валентность.

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклические группы включают в себя пирролидинил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинила сульфоксид, тиаморфолинила сульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотииенил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил.

Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, указанный гетероатом, содержащийся в кольце, содержащем 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбран из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы, необязательно, могут быть окислены и атомы азота, необязательно, могут быть кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать в себя только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Приводимые в качестве примера бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил и пирролопиридил.

Термин "спирокарбоцикло", "спирокарбоциклический" или "спирокарбоциклический" относится к карбоциклическому кольцу, присоединенному к молекулярному фрагменту при помощи атома углерода в карбоциклическом кольце, которое связано с молекулярным фрагментом.

Термин "спирогетероцикло", "спирогетероциклический" или "спирогетероциклический" относится к гетероциклическому кольцу, присоединенному к молекулярному фрагменту при помощи атома углерода в гетероциклическом кольце, которое связано с молекулярным фрагментом.

Используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых тел.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отделяемые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в следующих источниках:

- The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996);
- Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991);
- Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (I) ("в основном чистое"), которое затем использовали или составляли, как описано в настоя-

шем изобретении. Такие "в основном чистые" соединения формулы (I) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к TNF $\alpha$  или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как рассеянный склероз и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и предусматривает (а) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но другие массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченного изотопами реагента вместо немеченного реагента, используемого в противном случае. Например, метил ( $-\text{CH}_3$ ) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как  $-\text{CF}_3$ .

Соединения формулы (I) могут быть введены средствами, подходящими для подлежащего лечению состояния, которое может зависеть от потребности сайт-специфического лечения или количества соединения формулы (I), подлежащего доставке.

Также настоящее изобретение предусматривает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами "носителя"), и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например магния стеарат, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной дозированной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально в виде любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные препараты включают в себя, без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фарма-

цветоческая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя, без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и акациевая камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус материалы включают в себя, без ограничения, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время материалы включают в себя, без ограничения, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, кальция карбонат, кальция фосфат и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя, без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагантовая камедь и акациевая камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-пара-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе, без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе, без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксанизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя, без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе, без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть со-

ставлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя, без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лаурилсульфат, глицеридистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя, без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или в различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с соевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т.е. Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, без ограничения, ионные обменники, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сы-

вороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтические композиции могут присутствовать в упаковке или в устройстве для распыления, которое может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, включая соединение формулы (I). Упаковка может, например, содержать металлическую или полимерную пленку, например блистерная упаковка. Упаковка или устройство для распыления может сопровождаться инструкциями для введения.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т.п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может широко варьировать и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена 1-4 дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, акациевой камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среда.

Фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические средства и могут быть введены в состав, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных соединений того типа, который является подходящим для требуемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) согласно таким техникам, которые хорошо известны из области техники получения фармацевтических составов.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя, без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит первое терапевтическое средство, включающее в себя соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция

может быть использована для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения (как определено выше). Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения. Готовое изделие дополнительно может включать в себя (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (c) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тубика (например, для изготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя, без ограничения, коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т.п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий области, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Согласно одному варианту осуществления в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Например, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т.п.), на котором была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

#### **Применимость**

Соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют активность TNF $\alpha$ . Следовательно, соединения формулы (I) находят применимость в лечении состояний, ассоциированных с модулированием TNF $\alpha$ .

Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются эффективными в лечении и/или предупреждении различных заболеваний человека. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть эффективны либо как самостоятельное терапевтическое средство, либо в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые терапевтически смогут обеспечить больший эффект. Заболевания, при которых могут быть эффективны соединения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя воспалительные и аутоиммунные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, болевые и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, глазные нарушения и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают в себя системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и орган-специфические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают в себя системную красную волчанку, псориаз, псориагическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, множественный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, псориагический артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (в том числе его олигоарткулярные и полиарткулярные формы), анемию хронического заболевания, болезнь Стилла (развившуюся в детском и/или взрослом возрасте), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают в себя тиреоидит. Орган-специфические аутоиммунные нарушения включают в себя болезнь Аддисона, гемолитическую или пернициозную анемию, острую почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, обструктивную уропатию (в том числе вызванную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (в том числе синдром Гудпасчера, иммунокомплексный гломерулонефрит и ассоциированный с антителами против цитоплазмы нейтрофилов (ANCA) гломерулонефрит), волчаночный нефрит, болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника (в том числе болезнь

Крона, язвенный колит, неопределенный колит и паучит), пузырчатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, миастению гравис, спонтанное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание костей, хондрит, дегенерацию и/или разрушение хряща, фиброзирующие нарушения (в том числе различные формы печеночного и легочного фиброза), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, синдром дыхательной недостаточности, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (в том числе мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантированного органа (в том числе отторжение почечного аллотрансплантата).

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают в себя болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, ишемию, инсульт, амиотрофический латеральный склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают в себя тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярную сократимость сердца (например, во время сердечной недостаточности) и инфаркт миокарда.

Метаболические нарушения включают в себя диабет (в том числе инсулин-зависимый сахарный диабет и ювенильный диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Глазные нарушения включают в себя ретинопатию (в том числе диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретинопатию недоношенных), макулярный отек (в том числе диабетический макулярный отек), возрастную дегенерацию макулы, васкуляризацию (в том числе роговичную васкуляризацию и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и различные формы увеита и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают в себя пролиферативные нарушения, особенно злокачественную опухоль и ассоциированные со злокачественной опухолью осложнения (в том числе скелетные осложнения, кахексию и анемию). Конкретные категории злокачественной опухоли включают в себя гематологическое злокачественное новообразование (в том числе лейкоз и лимфому) и негематологическое злокачественное новообразование (в том числе солидную злокачественную опухоль, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным.

Один вариант осуществления относится к способу лечения нарушения, выбранного из аутоиммунных и воспалительных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, болевых и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений, предусматривающему введение больному млекопитающему при необходимости лечения соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно пациентом является человек. Например, терапевтически эффективное количество для лечения нарушения может быть введено согласно способу в соответствии с данным вариантом осуществления.

Один вариант осуществления относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TNF $\alpha$ , предусматривающему введение больному млекопитающему при необходимости лечения соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно пациентом является человек. Например, терапевтически эффективное количество для лечения нарушения может быть введено согласно способу в соответствии с данным вариантом осуществления.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в терапии. Согласно данному варианту осуществления применение в терапии может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) для изготовления медикамента для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания. Согласно данному варианту осуществления применение для изготовления медикамента может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения или профилактики аллергического нарушения и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) для изготовления медикамента для лечения злокачественной опухоли. Данный вариант осуществления может включать в себя применение для изготовления медикамента, предусматривающее введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения злокачественной опухоли.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) в качестве фармакологического инструмента в поиске новых фармакологических средств или в разработке новых биологических анализов. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) применимы в качестве радиолигандов или могут быть соединены с флуорофором и использованы в анализах для идентификации фармакологически активных соединений.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) ингибируют функциональную активность TNF $\alpha$  со значениями IC<sub>50</sub> менее 10 мкМ, например от 0,001 до менее 10 мкМ, как измерено с помощью анализа индуцированной TNF реакции в системе НЕК-Blue. Предпочтительно соединения

формулы (I) ингибируют функциональную активность TNF $\alpha$  со значениями IC<sub>50</sub> менее 1 мкМ, например от 0,001 до менее 1 мкМ. Другие предпочтительные соединения ингибируют функциональную активность TNF $\alpha$  со значениями IC<sub>50</sub> 100 нМ и меньше, например от 1 до 100 нМ.

Примеры соединений формулы (I), определяемые в приведенном ниже разделе "Примеры", тестировали в одном или нескольких из анализов, описанных ниже.

#### Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, известными специалистам области органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Такие схемы являются иллюстративными и не предусмотрены для ограничения возможных методик, которые специалист настоящей области техники может использовать для получения раскрытых в настоящем описании соединений. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны специалистам настоящей области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в переменной последовательности в целях получения требуемого соединения или соединений. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, представлены в разделе получений и примеров, изложенных далее. Получение гомохиральных примеров может быть проведено способами, известными специалистам настоящей области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены разделением рацемических продуктов методом препаративной HPLC с хиральной фазой. Альтернативно, соединения примера могут быть получены способами, известными для получения энантимерно обогащенных продуктов.

Реакции и методики, описанные в этом разделе, проводили в растворителе, подходящем для используемых реагентов и веществ, и они являются подходящими для осуществляемых превращений. Также, при описании представленных ниже способов синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методики исследования, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для такого взаимодействия, которые должны быть легко понятны специалисту настоящей области техники. Специалисту области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна совпадать с предложенными реагентами и взаимодействиями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с реакционными условиями, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Также будет отмечено, что другим важным принципом при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описаны многие альтернативы для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

На схеме 1 (фиг. 1) представлен общий синтез соединений типа I.

Реакция Конрада-Лимпах соответствующим образом замещенных анилинов 1 с диэтилацетилендикарбоксилатом при тепловом режиме приводила к получению хинолонов типа 2. Альтернативно, такая реакция может быть проведена при мягких условиях с применением реагента Итона (*J. Org. Chem.*, 2007, 72, 4276). Галогенированием при 3 положении, например, с применением NCS, получали 3-галогенхинолон, который при взаимодействии с POCl<sub>3</sub> дает в результате 3-галоген-4-хлорхинолиновое промежуточное соединение 3. Вытеснением группы 4-хлор в соединении 3 при помощи соответствующим образом замещенного анилина при тепловых условиях или условиях Бухвальда-Хартвига (*Aldrichimica Acta*, 2012, 45, 59 and Synlett, 2011, 268) получали производное 4-анилина, которое при условиях перекрестного сочетания по Сузуки-Мияура (*Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270) давало в результате промежуточное соединение 4. Восстановлением сложноэфирной группы в соединении 4, например, с применением боргидрида натрия получали соединение 5, которое при окислении, например, реагентом периодана Десса-Мартина, с последующим взаимодействием с металлоорганическим соединением, например, реактивом Гриньяра давало вторичный спирт 6. Промежуточное соединение 4 может быть гидролизано в кислоту 7, например, с применением водного гидроксида натрия, что при перегруппировке Курциуса (*Synthesis*, 2011, 1477) давало амин 8. Диазотированием амина с последующим галогенированием, например, бромидом меди(II) может быть получен 2-бромхинолин 9. Фрагмент 2-бром в соединении 9 может быть заменен различными нуклеофилами, например алкоксидами, тиаалкоксидами, нитрилом, аминами, замещенными аминами и т.п., или может быть подвергнут условиям перекрестного сочетания по Сузуки-Мияура с получением аналогов типа 12. Кислота 7 может взаимодействовать с первичными или вторичными аминами с применением реагентов сочетания, например ТЗР (ангидрид *n*-пропанфосфоновой кислоты) с получением амидов типа 10. Амиды и замещенные амины типа 11 могут быть синтезированы с применением условий Бухвальда-Хартвига или сочетания с кислотами с при-

менением ТЗР.

Альтернативный протокол для хинолинов, заявленных в настоящем изобретении, описан на схеме 2 (фиг.2).

Тепловая реакция анилинов со сложными  $\beta$ -кетоксидами (14) приводила к хинолонам типа 15, реакция которых с  $\text{POCl}_3$  приводила к 4-хлорхинолину 16. Опосредованной палладием реакцией сочетания с применением условий Бухвальда-Хартвига (*Aldrichimica Acta*, 2012, 45, 59 and *Synlett*, 2011, 268) получали 4-анилинопроизводное соединения 17. Альтернативно, условия перекрестного сочетания по Сузуки-Мияура (*Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270) приводили к промежуточному связанному при помощи углерода аналогу соединения 17. Опосредованное трибромидом бора отщепление метоксигруппы приводило к спиртовому производному, последующее трифлицирование которого и перекрестное сочетание по Сузуки-Мияура приводило к соединению 18.

На схеме 3 (фиг. 3) изложен альтернативный подход к 1,7-нафтиридинам, заявленным в настоящем изобретении.

Прямое метилирование 5-амино-2-метоксипиридина при помощи сольного основания, такого как *n*-BuLi, с последующей обработкой амидами Вайнреба типа 20 может приводить к промежуточному соединению 21. Циклизацией с применением диметилформаиддиметилацетата получали промежуточное соединение 4-гидроксихинолин 22, которое может быть переработано в продукты 24 и 25, как описано на схеме 1.

### Сокращения

AcOH – уксусная кислота  
 Ac<sub>2</sub>O – уксусный ангидрид  
 BINAP – 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил  
 Boc-beta-Ala-OSu – N-гидроксисукцинимидный эфир Boc- $\beta$ -аланина  
 Boc<sub>2</sub>O – ди-*tert*-бутилдикарбонат  
 BOP – гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония  
 BuLi – бутиллитий  
 DAST – трифторид (диэтиламино)серы  
 DBU – 1,8-диазабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен  
 DCE – дихлорэтан  
 DCM – дихлорметан  
 DIAD – диизопропилазодикарбоксилат  
 DIEA – диизопропилэтиламин  
 DMA – *N,N*-диметилацетамид  
 DMAP – диметиламинопиридин  
 DMF – *N,N*-диметилформамид  
 DMSO – диметилсульфоксид  
 DPPA – дифенилфосфорилиазид  
 EtOAc – этилацетат  
 EtOH – этанол  
 Et<sub>2</sub>O – диэтиловый эфир  
 ч – час(ы)  
 H-DAP(Boc)-OMe-HCl – гидрохлорид метил-(S)-2-амино-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата  
 HOAc – уксусная кислота  
 HPLC – жидкостная хроматография высокого давления  
 LC/MS – жидкостная хроматография/масс-спектрометрия  
 MeCN – ацетонитрил  
 MeOD – дейтерированный метанол  
 MeOH – метанол  
 мин – минута(ы)  
 ммоль – миллимоль(и)  
 NCS – *N*-хлорсукцинимид  
 NH<sub>4</sub>OAc – ацетат аммония  
 NMO – *N*-метилморфолин-*N*-оксид  
 NMP – *N*-метилпирролидинон  
 NMR – спектроскопия ядерного магнитного резонанса  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf) – [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> – ацетат палладия  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> – трис-(добензилиденацетон)дипалладий  
*t*-BuOH – *tert*-бутанол  
 TEA – триэтиламин  
 TFA – трифторуксусная кислота  
 THF – тетрагидрофуран  
 TMS-Cl – хлортриметилсилан

### Примеры

Последующие примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы характеризуются своими обычными и общеупотребительными значениями. Дополнительные сокращения, применяемые в разделе "Примеры" и других частях настоящего документа, описаны выше. Обычные промежуточные продукты, как правило, применимы для получения более чем одного примера, определяются в порядке их следования (например, промежуточный продукт 1, промежуточный продукт 2 и т.д.) и сокращаются до промежуточ. продукт 1, промежуточ. продукт 2 и т.д. Соединения примеров определяются с указанием примера и стадии, на которой они получены (например, "1-A" означает пример 1, стадия А), или только примера, если соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке примера (например, "1" означает соединение, указанное в заголовке примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных продуктов или примеров. Часто химики-специалисты в области органического синтеза могут предлагать альтернативные способы получения, которые могут быть желательны, исходя из одного или нескольких соображений, таких как меньшая продолжительность реакции, менее затратные исходные вещества, простота в эксплуатации, чувствительность к катализу, избежание применения токсичных реагентов, доступность специализированного оборудования и уменьшенное число линейных стадий и т.д. Целью описания дополнительных способов получения является способствование получению примеров согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в описанных примерах и в формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерическими заменами, известными из уровня техники, например замена карбоксильной группы тетразолом или фосфатной группой.

Последующие примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы характеризуются своими обычными и общеупотребительными значениями. Дополнительные сокращения, применяемые в разделе "Примеры" и других частях настоящего документа, описаны ниже. Обычные промежуточные продукты, как правило, применимы для получения более чем одного примера и определяются в порядке их следования с указанием номера промежуточного продукта и стадии, на которой они были получены (например, промежуточный продукт 1, стадия А), или только с указанием номера промежуточного продукта, если соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке. Соединения примеров определяются с указанием примера и стадии, на которой они получены (например, "1-A" означает пример 1, стадия А), если соединение представляет собой промежуточный продукт, или только примера, если соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке примера. В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных продуктов или примеров. Часто химики-специалисты в области органического синтеза могут предлагать альтернативные способы получения, которые могут быть желательны, исходя из одного или нескольких соображений, таких как меньшая продолжительность реакции, менее затратные исходные вещества, простота в эксплуатации или при выделении, улучшенный выход, пригодность к катализу, избежание применения токсичных реагентов, доступность специализированного оборудования и уменьшенное число линейных стадий и т.д. Целью описания дополнительных способов получения является способствование получению примеров согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в описанных примерах и в формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерическими заменами, известными из уровня техники, например, замена карбоксильной группы тетразолом или фосфатной группой. Исходные вещества и промежуточные продукты, получение которых прямо не представлено, являются коммерчески доступными, известными из литературы или могут быть получены по аналогии со сходными соединениями, известными из литературы.

Нагревание реакционной смеси посредством микроволнового излучения проводили в герметизированных флаконах с использованием микроволнового реактора Biotage® Initiator. Удаление растворителей проводили посредством концентрирования в условиях пониженного давления. Колоночную хроматографию, как правило, проводили с использованием методики флэш-хроматографии (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) или на предварительно заполненных силикагелем картриджах с использованием автоматизированного хроматографа CombiFlash® (Teledyne Isco), элюируя указанным растворителем или смесью растворителей. Хиральное разделение энантиомеров и диастереоизомеров методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) проводили с использованием условий, описанных в каждом конкретном из случаев. Масс-спектрометрические данные получали методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS) с ионизацией электрораспылением. Химические названия определяли с использованием программного обеспечения ChemBioDraw Ultra, версия 14,0,0,126 (PerkinElmer Inc.).

Условия проведения аналитической HPLC.

Условия А: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с

10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин.

Условия В: колонка: Phenomenex Kinetex, C18, 2,1×50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 1,5 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условия С: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В в течение 1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 98% В; поток: 0,8 мл/мин.

Условия D: колонка: Supelco Ascentris Express 4,6×50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc; градиент: 0-100% В в течение 4 мин, 4,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия E: колонка: Supelco Ascentris Express 4,6×50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 4 мин, поток: 4 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия F: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Условия G: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 98% В; поток: 0,8 мл/мин.

Условия проведения препаративной LC/MS или HPLC.

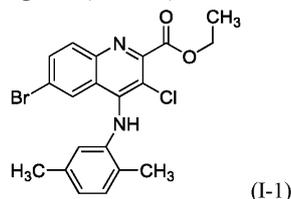
Условия А: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; поток: 20 мл/мин.

Условия В: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; поток: 20 мл/мин.

Условия С: колонка: Phenomenex Luna C18, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeOH:вода с 0,1% TFA; поток: 25 мл/мин.

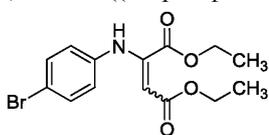
Промежуточный продукт I-1.

Этил-6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат



(I-1)

Промежуточный продукт I-1 А. Диэтил-2-((4-бромфенил)амино)бут-2-ендиоат

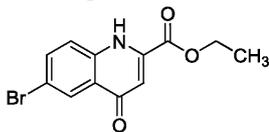


(I-1A)

Раствор 4-броманилина (20 г, 116 ммоль) и диэтилбут-2-индиоата (21,76 г, 127,89 ммоль) в этаноле (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 342,1,344,1.

Промежуточный продукт I-1B. Этил-6-бром-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилат



(I-1B)

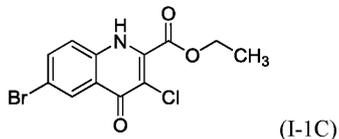
В трехгорлую колбу добавляли дифениловый эфир (70 мл). Растворитель нагревали до 220-230°C. В колбу по каплям добавляли раствор диэтил-2-((4-бромфенил)амино)бут-2-ендиоата (35,3 г, 103 ммоль) в дифениловом эфире (40 мл) для поддержания внутренней температуры между 220 и 225°C. Реакционную смесь затем нагревали в течение 15 мин при той же температуре, а затем охлаждали до ~70°C. Добавляли

гексаны (100 мл). Взвесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали гексанами (60 мл) с получением этил-6-бром-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (9,7 г, 32,8 ммоль, выход 31,8%).

LC/MS (M+H): 298;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99-7,78 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,43 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-1C. Этил-6-бром-3-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилат

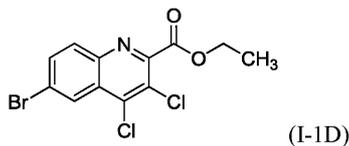


Суспензию этил-6-бром-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (5 г, 16,89 ммоль) и N-хлорсукцинимид (2,367 г, 17,73 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) и уксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали MeCN с получением этил-6-бром-3-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (5,23 г, 15,82 ммоль, выход 94%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 330, 332; время удерживания согласно LC: 0,980 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,53 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-1D. Этил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат



В колбу емкостью 100 мл добавляли этил-6-бром-3-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилат (5,2 г, 15,73 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с EtOAc (10 мл). При охлаждении на бане со льдом добавляли лед (20 г), а затем концентрированный гидроксид аммония (30 мл) и EtOAc (40 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, а затем EtOAc с получением первой партии продукта (2,06 г) в виде белого твердого вещества. Фильтрат разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением второй партии продукта (3,44 г) в виде твердого вещества. Обе партии твердого вещества идентифицировали как этил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат (5,5 г, 15,76 ммоль, выход 100%).

LC/MS (M+H): 349,9; время удерживания согласно LC: 1,463 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 4,56 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H).

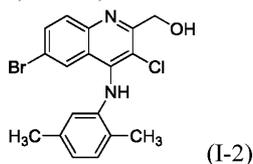
Промежуточный продукт I-1.

Смесь этил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилата (3,24 г, 9,28 ммоль), (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (1,078 г, 4,64 ммоль) и 2,5-диметиланилина (4,5 мл, 36,0 ммоль) перемешивали при 140°C в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали. Добавляли EtOAc (30 мл), а затем насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Смесь фильтровали через слой Celite, и промывали осадок на фильтре EtOAc. Фильтрат разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка 80 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 30% этилацетата в гексанах) получали неочищенный этил-6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат (7,5 г) (содержащий 2,5-диметиланилин) в виде жидкости. Смесь использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

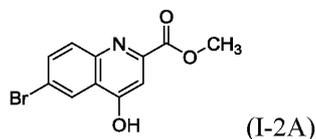
LC/MS (M+H): 433, 435; время удерживания согласно LC: 1,457 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-2.

(6-Бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-ил)метанол



Промежуточный продукт I-2A. 6-Бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат



К перемешанному раствору 4-броманилина (6 г, 34,9 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли диметилацетилен-дикарбоксилат (4,49 мл, 36,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли диметилацетилендикарбоксилат (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в условиях пониженного давления для удаления MeOH. К остатку добавляли дифениловый эфир (10 мл, 63,0 ммоль). Смесь помещали на песчаную баню, которая была предварительно нагрета до 220°C. Смесь перемешивали при 180°C (внутренняя температура) в течение 1 ч, охлаждали и гексаны добавляли (10 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали Et<sub>2</sub>O с получением метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,7 г, 2,481 ммоль, выход 7,11%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 282, 284; время удерживания согласно LC: 0,838 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,03 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-2B. Метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат

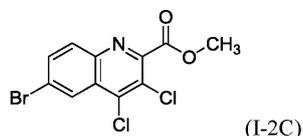


Суспензию метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,61 г, 2,162 ммоль) и N-хлорсукцинимид (0,303 г, 2,271 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) и уксусной кислоте (0,85 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали Et<sub>2</sub>O с получением метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,635 г, 2,006 ммоль, выход 93%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 316, 318; время удерживания согласно LC: 0,915 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-2C. Метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат



В колбу емкостью 25 мл добавляли метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (0,63 г, 1,990 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток гасили добавлением льда (15 г), а затем подщелачивали добавлением концентрированного гидроксида аммония (5 мл). Добавляли EtOAc (5 мл) и гексаны (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, а затем смесью EtOAc и гексанов, с получением белого твердого вещества (339 мг). Фильтрат разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением белого твердого вещества (330 мг). Оба твердых вещества идентифицировали как метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат (0,669 г, 1,997 ммоль, выход 100%).

LC/MS (M+H): 334, 336, 338; время удерживания согласно LC: 1,370 мин (условия В аналитической HPLC);

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,41 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=9,0$ , 2,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-2.

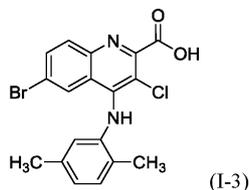
Смесь 2,5-диметиланилина (0,157 мл, 1,254 ммоль), метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилата (140 мг, 0,418 ммоль), (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (48,5 мг, 0,209 ммоль) и безводного DMA (0,3 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×1 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и MeOH (2 мл). Добавляли  $\text{NaBH}_4$  (31,6 мг, 0,836 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл, 3×2 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии получали (6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-ил)метанол (36 мг, 0,092 ммоль, выход 21,99%).

LC/MS (M+H): 391, 393; время удерживания согласно LC: 0,943 мин (условия В аналитической HPLC);

$^1\text{H-NMR}$  трифторацетата (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,14 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J=9,0$ , 2,1 Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-3.

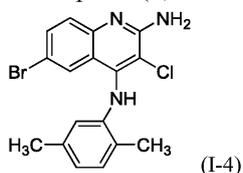
6-Бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору этил-6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилата (промежуточный продукт I-1, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли 1н. водный раствор NaOH (3,90 мл, 3,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 70°C в течение 1,5 ч. Дополнительно добавляли 1н. водный раствор NaOH (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 1 ч. Смесь твердого вещества и жидкости охлаждали. Добавляли гексаны (3 мл). Органическую фазу отбрасывали. Смесь твердого вещества и жидкости оставляли при 0°C для нейтрализации  $\text{AsOH}$  (0,447 мл, 7,80 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, твердое вещество фильтровали, промывали водой (3×1 мл), а затем смесью гексанов и EtOAc (3×1 мл) с получением твердого вещества. Путем растирания твердого вещества с  $\text{Et}_2\text{O}$  получали 6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновую кислоту (0,52 г, 1,282 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 405, 407; время удерживания согласно LC: 0,953 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-4. 6-Бром-3-хлор-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамин

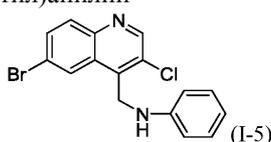


К суспензии 6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт I-3, 0,2 г, 0,493 ммоль) в безводном DMF (1,972 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли DIEA (0,172 мл, 0,986 ммоль), а затем DPPA (0,212 мл, 0,986 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 60°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали и разбавляли водой (2 мл). Твердое вещество разделяли путем фильтрования и промывали водой и  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением 6-бром-3-хлор-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамина (0,2 г, выход 108%).

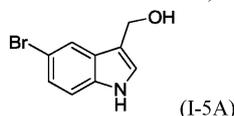
LC/MS (M+H): 376, 378; время удерживания согласно LC: 0,978 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-5.

N-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)метил)анилин



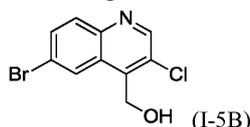
Промежуточный продукт I-5A. (5-Бром-1H-индол-3-ил)метанол



5-Броминдол-3-карбоксальдегид (1 г, 4,46 ммоль) растворяли в DCM (6 мл), MeOH (6 мл) и THF (6 мл). При комнатной температуре порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,169 г, 4,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали. Остаток смешивали с EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (6 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии получали 5-бром-1H-индол-3-ил)метанол (0,98 г, 4,33 ммоль, выход 97%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+N- $\text{H}_2\text{O}$ ): 210,0; время удерживания согласно LC: 0,855 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-5B. (6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)метанол



Гидроксид натрия (0,347 г, 8,67 ммоль) растворяли в воде (0,4 мл, 22,20 ммоль). Раствор при 0°C по каплям добавляли к суспензии (5-бром-1H-индол-3-ил)метанола (0,98 г, 4,33 ммоль) и тетрабутиламмония хлорида (0,181 г, 0,650 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (20 мл, 248 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 суток. Дополнительно добавляли NaOH и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка 24 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали (6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)метанол (0,28 г, 1,027 ммоль, выход 23,70%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+N): 271,9, 273,9; время удерживания согласно LC: 0,838 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-5.

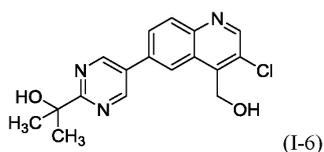
К перемешанному раствору (6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)метанола (167 мг, 0,613 ммоль) и трифенилфосфина (193 мг, 0,735 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли N-бромсукцинимид (120 мг, 0,674 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и при 0°C в течение 1,5 ч. При 0°C добавляли анилин (0,224 мл, 2,451 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 3 суток. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (3 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии с последующей очисткой методом обращенно-фазовой HPLC (Phen Luna 5u 30×100 мм (Axia); градиент от 30 до 100% растворителя В в течение 7 мин; растворитель А: 10% MeOH: 90%  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,1% TFA; растворитель В: 90% MeOH, 10%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1% TFA). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали. Остаток подщелачивали добавлением  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали EtOAc с получением N-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)метил)анилина (18 мг, 0,052 ммоль, выход 8,45%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+N): 347,0, 349,0; время удерживания согласно LC: 1,353 мин (условия В аналитической HPLC);

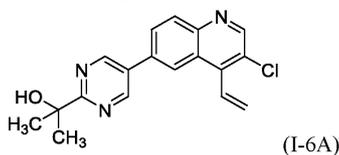
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,87 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 3H), 6,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,81-6,76 (м, 2H), 4,78 (с, 2H).

Промежуточный продукт I-6.

2-(5-(3-Хлор-4-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



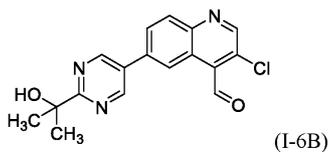
Промежуточный продукт I-6A. 2-(5-(3-Хлор-4-винилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Смесь сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,264 мл, 1,556 ммоль), 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт I-45, 0,4 г, 1,197 ммоль),  $K_2CO_3$  (0,992 г, 7,18 ммоль) и диоксана (4 мл) барботировали азотом в течение 2 мин, после чего добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,277 г, 0,239 ммоль). Барботировали азотом дополнительно в течение 2 мин и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 20 ч в герметизированном толстостенном флаконе. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (5 мл, 3×3 мл). Объединенные органические растворы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка 24 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 2-(5-(3-хлор-4-винилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (0,39 г, 1,197 ммоль, выход 100%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 326,1; время удерживания согласно LC: 1,083 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-6B. 3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбальдегид



К перемешанному раствору 2-(5-(3-хлор-4-винилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (0,39 г, 1,197 ммоль) в 1,4-диоксане (9,58 мл) добавляли воду (2,394 мл), 2,6-лутидин (0,279 мл, 2,394 ммоль), тетраоксид осмия (0,751 мл, 0,060 ммоль) (2,5 мас.% раствор в t-BuOH) и перйодат натрия (1,024 г, 4,79 ммоль). Полученную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Дополнительно добавляли перйодат натрия, и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл), EtOAc (5 мл) и гексаны (5 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбальдегид (0,3 г, 0,915 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 328,1; время удерживания согласно LC: 0,993 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-6.

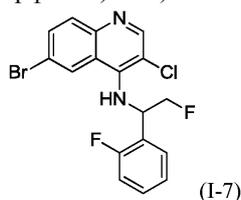
Смесь 3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-карбальдегида (188 мг, 0,574 ммоль), цианборгидрида натрия (108 мг, 1,721 ммоль) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и обрабатывали остаток 1 M водным NaOH. Смесь экстрагировали THF и EtOAc. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали со смесью EtOAc и гексанов с получением 2-(5-(3-хлор-4-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (90 мг, 0,273 ммоль, выход 47,6%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 330,1; время удерживания согласно LC: 0,815 мин (условия В аналитической HPLC);

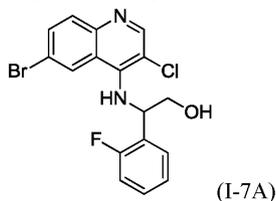
$^1H$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,23 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 1,65 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-7.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(2-фтор-1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин



Промежуточный продукт I-7A. 2-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-2-(2-фторфенил)этанол



2-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-2-(2-фторфенил)этанол получали в соответствии с общим способом, использованным на последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS (M+H): 395,0, 397,0; время удерживания согласно LC: 0,842 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-7.

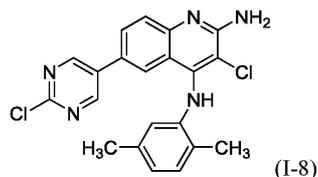
К перемешанной суспензии 2-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-2-(2-фторфенил)этанола (43 мг, 0,109 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляли DAST (0,072 мл, 0,543 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, при комнатной температуре в течение 17 ч и при  $45^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. При  $0^\circ\text{C}$  добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 6-бром-3-хлор-N-(2-фтор-1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (26 мг, 0,065 ммоль, выход 60,2%).

LC/MS (M+H): 397,0, 399,0; время удерживания согласно LC: 0,980 мин (условия В аналитической HPLC);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,61 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,68 (дд,  $J=8,9, 2,1$  Гц, 1H), 7,46 (тд,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 5,48-5,33 (м, 2H), 4,89-4,76 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 1H).

Промежуточный продукт I-8.

3-Хлор-6-(2-хлорпиримидин-5-ил)-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамин

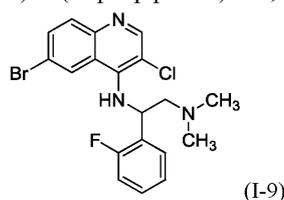


Смесь 6-бром-3-хлор-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамина (промежуточный продукт I-4, 0,46 г, 1,221 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,465 г, 1,832 ммоль), ацетат калия (0,180 г, 1,832 ммоль), 1,4-диоксана (15 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (0,089 г, 0,122 ммоль) барботировали азотом в течение 2 мин, а затем перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 5-бром-2-хлорпиримидин (0,472 г, 2,442 ммоль) и карбонат калия (2 М раствор) (1,527 мл, 3,05 ммоль). Барботировали азотом в течение 2 мин и перемешивали реакционную смесь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли гексанами (5 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка 24 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта, загрязненного небольшим количеством примесей. Путем последующей кристаллизации с использованием смеси EtOAc/гексаны получали 3-хлор-6-(2-хлорпиримидин-5-ил)-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамин (0,11 г, 0,268 ммоль, выход 21,95%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 410,1; время удерживания согласно LC: 0,943 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-9.

(±)-N1-(6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)-1-(2-фторфенил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин



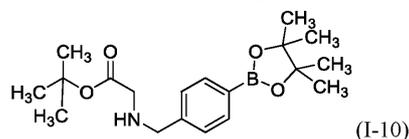
К перемешанному раствору 2-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-2-(2-фторфенил)этанола (промежуточный продукт I-7A, 20 мг, 0,051 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (5,88 мкл, 0,076 ммоль). При той же температуре по каплям добавляли триэтиламин (0,021 мл, 0,152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем добавляли 2 М раствор диметиламина в THF (0,253 мл, 0,505 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч (реакция была незавершенной). Реакционную смесь концентрировали и смешивали остаток с безводным THF (1 мл) и DMF (0,1 мл) в герметизированной пробирке. Пробирку охлаждали на бане с сухим льдом, и конденсировали 1 мл диметиламина. Пробирку герметизировали и перемешивали прозрачный раствор при 80°C в течение 3 ч и при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, остаток подщелачивали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные этилацетатные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали N1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-1-(2-фторфенил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин (20 мг, 0,047 ммоль, выход 94%, содержащий 20% нежелательного региоизомера).

LC/MS (M+H): 422,1, 424,1; время удерживания согласно LC: 0,777 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,37-7,21 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,24 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (дт, J=7,9, 5,7 Гц, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,31 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-10.

трет-Бутил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)амино)ацетат

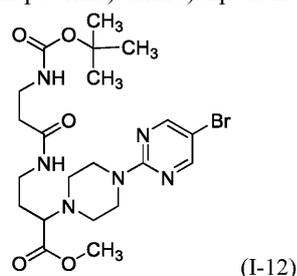
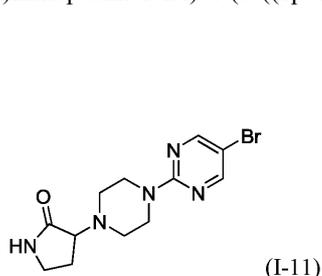


К перемешанной смеси трет-бутилглицината (0,177 г, 1,347 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,186 г, 1,347 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли сложный пинаколовый эфир 4-(бромметил)бензолбороновой кислоты (0,4 г, 1,347 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли EtOAc (10 мл). Твердое вещество фильтровали через слой Celite и концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали трет-бутил-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)амино)ацетат (0,068 г, 0,196 ммоль, выход 14,54%).

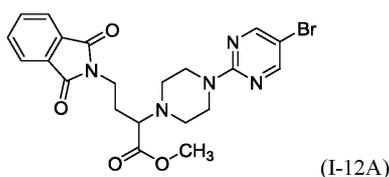
LC/MS (M+H): 348,3; время удерживания согласно LC: 0,948 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточные продукты I-11 и I-12.

(±)-3-(4-(5-Бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-он (I-11) и (±)-метил-2-(4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бутаноат (I-12)



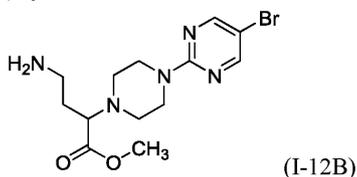
Промежуточный продукт I-12A. (±)-Метил-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутаноат



Смесь метил-2-бром-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутаноата (0,52 г, 1,594 ммоль), 5-бром-2-(пиперазин-1-ил)пиридина (0,388 г, 1,594 ммоль), DIEA (0,3 мл, 1,718 ммоль) и безводного THF (7 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 3 ч и при 50°C в течение 64 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и гексаны (4 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии с использованием ISCO (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 5 до 100% этилацетата в гексанах) получали метил-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(1,3-диоксоизоинд олин-2-ил)бутаноат (0,47 г, 0,962 ммоль, выход 60,4%).

LC/MS (M+H): 488,1, 490,0; время удерживания согласно LC: 1,037 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-11 и промежуточный продукт I-12B. Метил-4-амино-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутаноат



К прозрачному раствору метил-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутаноата (0,47 г, 0,962 ммоль) в THF (3 мл) и 100% этаноле (6 мл) добавляли гидразингидрат (0,093 мл, 1,925 ммоль). Раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с MeOH-THF-DCM и отфильтровывали твердое вещество. Фильтрат подвергали хроматографии (колонка 24 г силикагеля; элюирование сначала 10-100% EtOAc, а затем 2-20% MeOH в DCM) с получением 3-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-она (промежуточный продукт I-11, 0,19 г, 0,582 ммоль, выход 60,5%) и метил-4-амино-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутаноата (промежуточный продукт I-12B, 0,045 г, 0,126 ммоль, выход 13,05%).

Аналитические данные для 3-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-она (промежуточный продукт I-11): LC/MS (M+H): 328,0; время удерживания согласно LC: 0,710 мин (условия В аналитической HPLC).

Аналитические данные для метил-4-амино-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутаноата (промежуточный продукт I-12B): LC/MS (M+H): 358,0; время удерживания согласно LC: 0,752 мин (условия В аналитической HPLC).

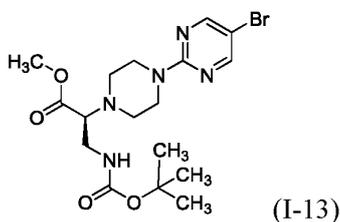
Промежуточный продукт I-12.

К перемешанной мутной смеси метил-4-амино-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутаноата (40 мг, 0,112 ммоль) и безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли Вос-beta-Ala-OSu (47,9 мг, 0,167 ммоль), а затем DIEA (0,039 мл, 0,223 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Путем очистки методом флэш-хроматографии с использованием ISCO (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 10% MeOH в DCM) получали метил-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бутаноат (36 мг, 0,068 ммоль, выход 60,9%).

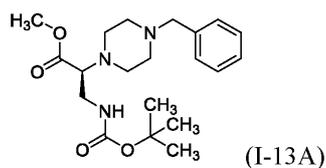
LC/MS (M+H): 531,1; время удерживания согласно LC: 0,890 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-13.

(S)-Метил-2-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-пропаноат



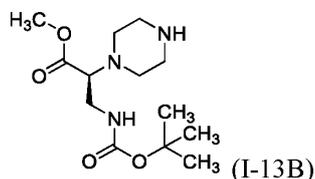
Промежуточный продукт I-13A. (S)-Метил-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат



К перемешанному раствору N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этанамин (250 мг, 1,077 ммоль) и H-DAP(Вос)-ОМе HCl (274 мг, 1,077 ммоль) в этаноле (5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,881 мл, 10,77 ммоль) и перемешивали полученный бесцветный раствор при 120°C в течение 12 ч. После гашения добавлением воды (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой разделяли и промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное соединение очищали с использованием хроматографии на силикагеле, элюируя 20-30% этилацетатом в гексанах. Целевые фракции концентрировали с получением бесцветного масла.

LC/MS (M+H): 378,4.

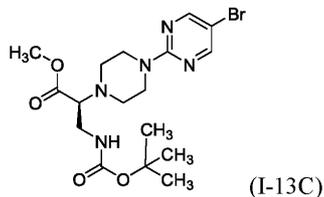
Промежуточный продукт I-13B. (S)-Метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(пиперазин-1-ил)пропаноат



К перемешанному раствору (S)-метил-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (2,5 г, 6,62 ммоль) в трифторэтаноле (40 мл) добавляли Pd/C (0,141 г, 1,325 ммоль) и перемешивали полученный темный раствор под давлением водорода 1 кг/см<sup>3</sup> в течение 4 ч. Pd/C отфильтровывали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением соединения в виде бесцветного масла, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 288,2.

Промежуточный продукт I-13C. (S)-Метил-2-(4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат



К перемешанному раствору (S)-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(пиперазин-1-ил)пропаноата (1,2 г, 4,18 ммоль) в DIPEA (10 мл) и этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли 5-бром-2-хлорпиримидин (0,808 г, 4,18 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 120°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический раствор промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное соединение очищали с использованием хроматографии на силикагеле, элюируя 20-30% этилацетатом в гексанах. Целевые фракции концентрировали с получением белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 444,2.

Промежуточный продукт I-14.

2-(5-Бромпиримидин-2-ил)-1,3-дифторпропан-2-ол



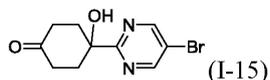
К смеси 2,5 M раствору BuLi в гексане (0,702 мл, 1,755 ммоль) и безводном толуоле (4 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор 5-бром-2-йодпиримидина (0,5 г, 1,755 ммоль) в безводном толуоле (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем в течение 2 мин при -78°C по каплям добавляли 1,3-дифторацетон (0,248 г, 2,63 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч и медленно повышали температуру до 0°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (3 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали DCM (2×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 5 до 100% этилацетата в гексанах) получали 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1,3-дифторпропан-2-ол (0,228 г, 0,901 ммоль, выход 51,3%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 254,9; время удерживания согласно LC: 0,782 мин (условия В аналитической HPLC); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,94-8,77 (м, 2H), 4,86-4,71 (м, 4H).

Промежуточный продукт I-15.

4-(5-Бромпиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанон



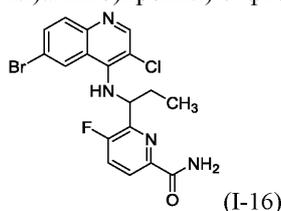
Смесь 8-(5-бромпиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (1 г, 1,586 ммоль, получен по аналогии с промежуточным продуктом I-14), THF (8 мл), 1 М водного HCl (8 мл, 8,00 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и подщелачивали добавлением бикарбоната натрия (1 г, 11,90 ммоль). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка 24 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 4-(5-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанон (0,5 г, 1,844 ммоль) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 273; время удерживания согласно LC: 0,762 мин (условия В аналитической HPLC);

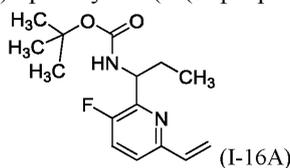
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,24 (с, 2H), 1,44-1,30 (м, 2H), 1,00-0,81 (м, 4H), 0,53-0,43 (м, 2H).

Промежуточный продукт I-16.

(±)-6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид



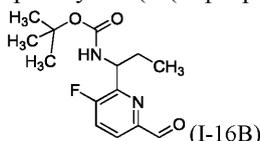
Промежуточный продукт I-16A. (±)-трет-Бутил-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)карбамат



Смесь сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,291 мл, 1,716 ммоль), 1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-1-амин (промежуточный продукт I-75, 200 мг, 0,858 ммоль), карбоната калия (2 М раствор, 1,073 мл, 2,145 ммоль) и комплекса дихлорида 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроценпалладия(II) и дихлорметана (70,1 мг, 0,086 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) барботировали азотом в течение 2 мин и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (3×1 мл), объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К раствору добавляли Woc<sub>2</sub>O (562 мг, 2,57 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 2 до 100% этилацетата в гексанах) получали трет-бутил-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)карбамат (170 мг, 0,606 ммоль, выход 70,7%).

LC/MS (M+H): 281,2; время удерживания согласно LC: 1,273 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-16B. (±)-трет-Бутил-(1-(3-фтор-6-формилпиридин-2-ил)пропил)карбамат

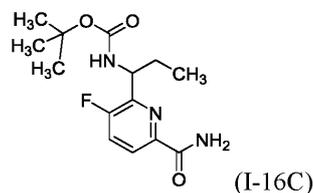


К раствору трет-бутил-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)карбамата (170 мг, 0,606 ммоль) и NMO в воде (0,126 мл, 0,606 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2,5% тетраоксид осмия в трет-бутаноле (0,305 мл, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 мин и обрабатывали раствором периодата натрия (195 мг, 0,910 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 60 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×4 мл). Объединенные орга-

нические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(1-(3-фтор-6-формилпиридин-2-ил)пропил)карбамата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 282,9.

Промежуточный продукт I-16C. (±)-трет-Бутил-(1-(6-карбамоил-3-фторпиридин-2-ил)пропил)-карбамат

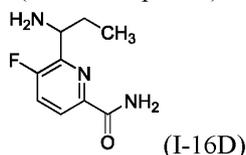


К перемешанному раствору трет-бутил-(1-(3-фтор-6-формилпиридин-2-ил)пропил)карбамата (0,169 г, 0,6 ммоль) в THF (2,5 мл) и трет-бутаноле (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор хлорита натрия (0,170 г, 1,500 ммоль) и дигидрофосфата калия (0,408 г, 3,00 ммоль) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (5 мл), а затем DCM (3×2 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия. Путем удаления органических растворителей в условиях пониженного давления получали 6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-5-фторпиколиновую кислоту, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученную на предыдущей стадии кислоту смешивали с хлоридом аммония (0,257 г, 4,80 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и DIEA (0,6 мл, 3,44 ммоль). Добавляли BOP (0,398 г, 0,900 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 5 до 100% этилацетата в гексанах) получали трет-бутил-(1-(6-карбамоил-3-фторпиридин-2-ил)пропил)карбамат (0,11 г, 0,370 ммоль, выход 61,7%).

LC/MS (M+Na): 320,1; время удерживания согласно LC: 0,968 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-16D. (±)-6-(1-Аминопропил)-5-фторпиколинамид

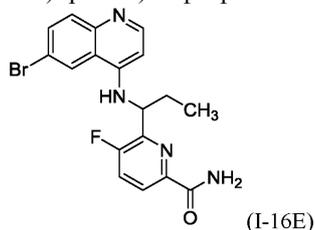


Раствор трет-бутил-(1-(6-карбамоил-3-фторпиридин-2-ил)пропил)карбамата (0,11 г, 0,370 ммоль) в DCM (3 мл) и TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дихлорэтан (2 мл) и концентрировали смесь. Остаток подщелачивали добавлением водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смешивали с THF (5 мл). Смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 6-(1-аминопропил)-5-фторпиколинамида (55 мг, 0,279 ммоль, выход 75%).

LC/MS (M+H): 198,0; время удерживания согласно LC: 0,487 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-16E.

(±)-6-(1-((6-Бромхиолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид



Смесь 6-бром-4-хлорхинолина (133 мг, 0,548 ммоль), 6-(1-аминопропил)-5-фторпиколинамида (54 мг, 0,274 ммоль), (1R)-(-)-камфор-10-сульфоново́й кислоты (12,72 мг, 0,055 ммоль), DIEA (0,019 мл, 0,110 ммоль) и безводного NMP (0,1 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли DCM, MeOH и DBU (0,050 мл, 0,329 ммоль). Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 6-(1-((6-бромхиолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид (50 мг).

LC/MS (M+H): 403, 405;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,5, 4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,9 Гц, 1H),

6,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,5 Гц, 3H)

Промежуточный продукт I-16.

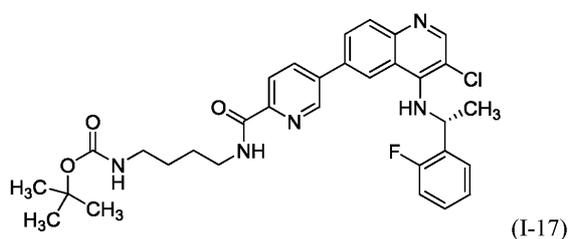
К раствору 6-(1-((6-бромхиолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамида (150 мг, 0,112 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при 0°C добавляли N-хлорсукцинимид (14 мг, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение ночи. При 0°C дополнительно добавляли N-хлорсукцинимид (14 мг, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. При 0°C дополнительно добавляли N-хлорсукцинимид (7 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 6-(1-((6-бром-3-хлорхиолин-4-ил)амино)пропил)-5-фторпиколинамид (47 мг, 0,054 ммоль, выход 48,1%).

LC/MS (M+H): 437,0, 439,0; время удерживания согласно LC: 0,850 мин (условия В аналитической HPLC);

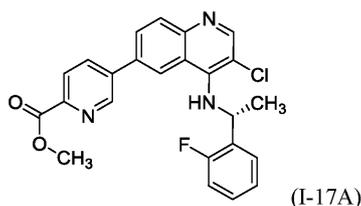
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (д, J=1,2 Гц, 2H), 8,04 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,64 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,62 (т, J=7,0 Гц, 1H), 2,31-2,00 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-17.

(R)-трет-Бутил-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиколинамидо)бутил)-карбамат



Промежуточный продукт I-17A. (R)-Метил-5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хиолин-6-ил)пиколинат



Промежуточный продукт I-17A получали в соответствии с общим способом, раскрытым для промежуточного продукта I-1C, с использованием промежуточного продукта I-58.

LC/MS (M+H): 436,1; время удерживания согласно LC: 0,885 мин (условия В аналитической HPLC).

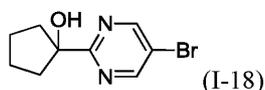
Промежуточный продукт I-17.

Промежуточный продукт I-17 получали в соответствии с общим способом, раскрытым в примере 89, из соответствующего амина и сложного эфира.

LC/MS (M+H): 592,3; время удерживания согласно LC: 1,010 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-18.

1-(5-Бромпириимидин-2-ил)циклопентанол

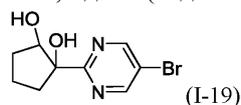


Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, раскрытым для промежуточного продукта I-14.

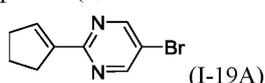
LC/MS (M+H): 242,8; время удерживания согласно LC: 0,902 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-19.

1-(5-Бромпириимидин-2-ил)циклопентан-1,2-диол (отдельный диастереоизомер)



Промежуточный продукт I-19A. 5-Бром-2-(циклопент-1-ен-1-ил)пириимидин



К перемешанному раствору 1-(5-бромпириимидин-2-ил)циклопентанола (промежуточный продукт I-18, 280 мг, 1,152 ммоль) в безводном пиридине (2000 мкл, 24,73 ммоль) при комнатной температуре в

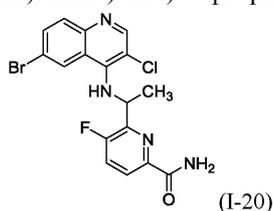
атмосфере азота добавляли фосфорилхлорид (161 мкл, 1,728 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (3 мл) и экстрагировали смесь диэтиловым эфиром (2×2 мл) и этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 100% этилацетата в гексанах) получали 5-бром-2-(циклопент-1-ен-1-ил)пиримидин в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 226,9; время удерживания согласно LC: 1,160 мин (условия В аналитической HPLC).  
Промежуточный продукт I-19.

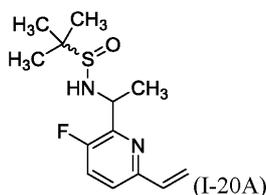
К раствору 5-бром-2-(циклопент-1-ен-1-ил)пиримидина (160 мг, 0,711 ммоль) и NMO в воде (0,147 мл, 0,711 ммоль) и тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре добавляли тетраоксид осмия в трет-бутаноле (0,357 мл, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM и подвергали хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 259,0; время удерживания согласно LC: 0,743 мин (условия В аналитической HPLC).  
Промежуточный продукт I-20.

(±)-6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколинамид



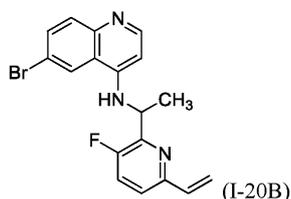
Промежуточный продукт I-20A. N-(1-(3-Фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



N-(1-(3-Фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид получали в соответствии с общим способом, использованном при синтезе промежуточных продуктов I-65A и I-65B (с метил-Гриньяром).

LC/MS (M+H): 271,1; время удерживания согласно LC: 0,985, 1,053 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-20B. (±)-6-Бром-N-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)хинолин-4-амин

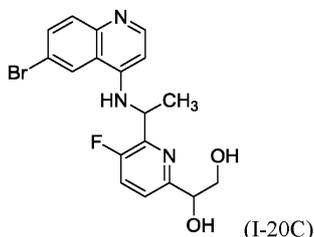


К раствору N-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (500 мг, 1,849 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли 4 M раствор HCl в диоксане (1,387 мл, 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли DIEA (1,938 мл, 11,10 ммоль) и концентрировали смесь в условиях пониженного давления. Добавляли 6-бром-4-хлорхинолин (1,35 г, 5,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (15 мл), EtOAc (30 мл) и DCM (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали EtOAc. Фильтрат разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 100% этилацетата в гексанах) получали 6-бром-N-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)хинолин-4-амин (210 мг, 0,564 ммоль,

выход 30,5%).

LC/MS (M+H): 372,0; время удерживания согласно LC: 0,918 мин (условия В аналитической HPLC); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=17,4, 10,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,25 (д, J=17,4 Гц, 1H), 5,55 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,12 (квинт, J=6,5 Гц, 1H), 1,62 (д, J=6,5 Гц, 3H).

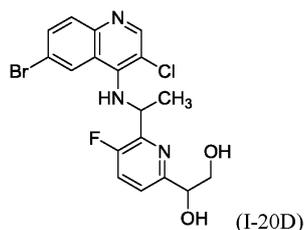
Промежуточный продукт I-20C. 1-(6-(1-((6-Бромхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диол



К раствору 6-бром-N-(1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)этил)хинолин-4-амина (210 мг, 0,564 ммоль) и 50% NMO в воде (0,117 мл, 0,564 ммоль) и тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2,5% тетраоксид осмия в трет-бутаноле (0,283 мл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM и подвергали хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 20% MeOH в DCM) с получением 1-(6-(1-((6-бромхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диола (188 мг, 0,463 ммоль, выход 82%).

LC/MS (M+H): 406,0, 408,0; время удерживания согласно LC: 0,758 мин (условия В аналитической HPLC).

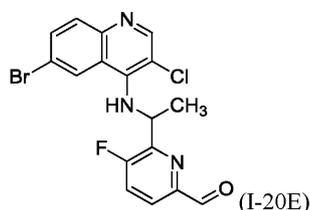
Промежуточный продукт I-20D. 1-(6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диол



К раствору 1-(6-(1-((6-бромхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диола (188 мг, 0,463 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и MeOH (1 мл) при 0°C добавляли N-хлорсукцинимид (68,0 мг, 0,509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до объема 0,5 мл, полученное твердое вещество фильтровали и промывали MeOH с получением 1-(6-(1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диола (132 мг, 0,294 ммоль, выход 63,4%).

LC/MS (M+H): 440,1, 442,0; время удерживания согласно LC: 0,790 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-20E. (±)-6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридинальдегид



К раствору 1-(6-(1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диола (74 мг, 0,168 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор периодата натрия (71,8 мг, 0,336 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (4 мл, 3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 6-(1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридинальдегида (70 мг, 0,171 ммоль, выход 102%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+H): 408,0, 410,0; время удерживания согласно LC: 0,907 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-20.

К перемешанному раствору 6-(1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпириколинальдегида (70 мг, 0,171 ммоль) и 2 М раствора 2-метил-2-бутена (0,856 мл, 1,713 ммоль) в THF (2 мл) и трет-бутаноле (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор дигидрофосфата калия (117 мг, 0,856 ммоль) в воде (1 мл), а затем хлорит натрия (19,37 мг, 0,171 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Дополнительно добавляли хлорит натрия (10 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл), а затем DCM (1 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Путем удаления органических растворителей в условиях пониженного давления получали кислоту, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

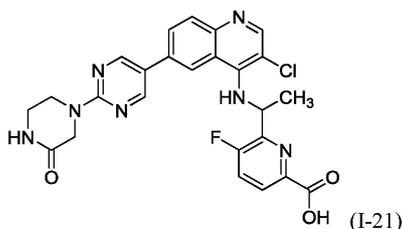
Кислоту смешивали с хлоридом аммония (73,3 мг, 1,370 ммоль), безводным  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и DIEA (0,150 мл, 0,856 ммоль). Добавляли ВОР (114 мг, 0,257 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Для гашения реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (4 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали DCM (3×2 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% EtOAc в гексанах) получали 6-(1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпириколинамид (52 мг, 0,117 ммоль, выход 68,1%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 423, 425; время удерживания согласно LC: 0,807 мин (условия В аналитической HPLC);

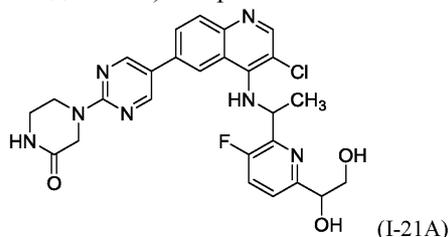
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,47 (д, J=14,8 Гц, 2H), 8,04 (дд, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,63 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,78 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,72 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-21.

(±)-6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпириколиновая кислота



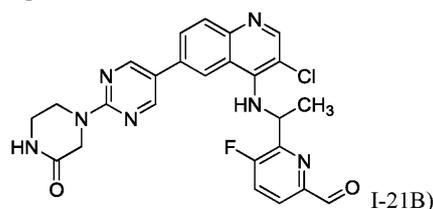
Промежуточный продукт I-21A. (±)-4-(5-(3-Хлор-4-((1-(6-(1,2-дигидроксиэтил)-3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он



1-(6-(1-((6-Бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиридин-2-ил)этан-1,2-диол (промежуточный продукт I-20D) преобразовывали до 4-(5-(3-хлор-4-((1-(6-(1,2-дигидроксиэтил)-3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он с использованием методики, описанной в примере 1С.

LC/MS (M+H): 538,2; время удерживания согласно LC: 0,752 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-21B. 6-(1-((3-Хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпириколинальдегид



4-(5-(3-Хлор-4-((1-(6-(1,2-дигидроксиэтил)-3-фторпиридин-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он преобразовывали до 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпириколинальдегида с использованием общей методики, описанной для промежуточного продукта I-20E.

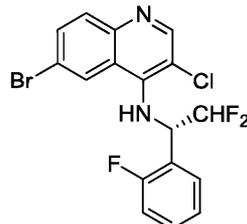
LC/MS (M+H): 506,1; время удерживания согласно LC: 0,788 мин (условия В аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-21.

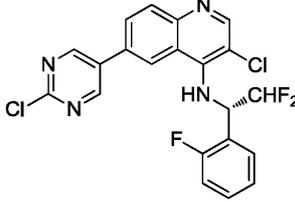
К раствору дигидрофосфата калия (102 мг, 0,751 ммоль) в воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли перемешанную смесь 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколиальдегида (76 мг, 0,150 ммоль), 2 М раствора 2-метил-2-бутена в THF (0,751 мл, 1,502 ммоль), THF (10 мл) и трет-бутанол (10 мл), а затем хлорит натрия (25,5 мг, 0,225 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество фильтровали, промывали водой, диэтиловым эфиром, а затем метанолом с получением 6-(1-((3-хлор-6-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-5-фторпиколиновой кислоты (70 мг, 0,127 ммоль, выход 85%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (M+N): 522,1; время удерживания согласно LC: 0,765 мин (условия В аналитической HPLC).

Следующий промежуточный продукт получали в соответствии с общей методикой, раскрытой для получения промежуточного продукта I-1E, из соответствующего хинолина и амина.

Промежут. продукт №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
I-22		415,0, 417,0	1,113	В

Следующий промежуточный продукт получали из промежуточного продукта I-22 в соответствии с общей методикой, раскрытой для получения промежуточного продукта I-8.

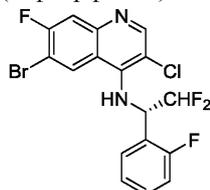
I-23		449,0	1,040	В
------	--	-------	-------	---

Следующие промежуточные продукты получали в соответствии с общей методикой, использованной при получении промежуточного продукта I-1C, из соответствующего промежуточного продукта I-58.

Промежут. продукт №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
I-24		396,1	0,940	В
I-25		532,1	2,541	А
I-26		406,1	1,622	А

Промежуточный продукт I-27.

(S)-6-Бром-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)-7-фторхинолин-4-амин



(I-27)

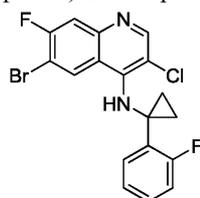
Смесь ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (19,69 мг, 0,085 ммоль), (S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этанамин (промежуточный продукт I-73, 44,5 мг, 0,254 ммоль) и 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина (промежуточный продукт I-42C, 50 мг, 0,170 ммоль) в DMA (0,200 мл) перемешивали при 140°C в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием условий проведения В с получением (S)-6-бром-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)-7-фторхинолин-4-амина (35 мг, 0,077 ммоль, выход 45,2%) в виде коричневой смолы.

LC/MS (M+H): 433; время удерживания согласно LC: 1,00 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,86 (с, 1H), 8,17 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,37-7,24 (м, 2H), 6,46-6,04 (м, 2H), 5,78-5,61 (м, 1H).

Промежуточный продукт I-28.

6-Бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)циклопропил)хинолин-4-амин



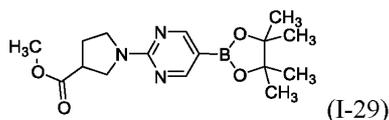
(I-28)

Смесь 1-(2-фторфенил)циклопропанамин (41,0 мг, 0,271 ммоль), 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина (промежуточный продукт I-42C, 40 мг, 0,136 ммоль) и (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (15,75 мг, 0,068 ммоль) в NMP (0,10 мл) перемешивали при 150°C в течение 18 ч. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель, градиент гексан в EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)циклопропил)хинолин-4-амина (17 мг, 0,039 ммоль, выход 29,1%) в виде коричневой смолы.

LC/MS (M+H): 109; время удерживания согласно LC: 0,80 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-29.

(±)-Метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

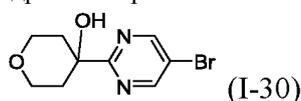


Смесь 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (50 мг, 0,208 ммоль), гидрохлорида метил-3-пирролидинкарбоксилата (34,4 мг, 0,208 ммоль) и карбоната калия (86 мг, 0,624 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата (19 мг, 0,051 ммоль, выход 24,69%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (с, 2H), 4,00-3,78 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,31 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточный продукт I-30

4-(5-Бромпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол



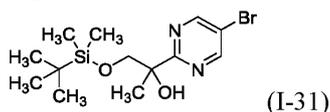
К раствору 5-бром-2-йодпиримидина (500 мг, 1,755 ммоль) в безводном этиловом эфире (10 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (0,772 мл, 1,931 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин. При -78°C к смеси добавляли дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (176 мг, 1,755 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 4-(5-бромпиримидин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (129 мг, 0,473 ммоль, выход 26,9%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 259; время удерживания согласно LC: 0,61 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,06-3,87 (м, 4H), 2,52 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,38 (ддд, J=13,0, 11,2, 6,4 Гц, 2H).

Промежуточный продукт I-31.

(±)-2-(5-Бромпиримидин-2-ил)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ол



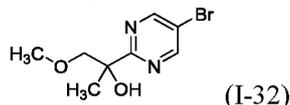
Промежуточный продукт I-31 получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного продукта I-30.

LC/MS (M+H): 347; время удерживания согласно LC: 1,12 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,79 (с, 2H), 4,27 (д, J=0,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,76 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 0,81-0,73 (м, 9H), -0,02 (с, 3H), -0,11 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-32.

(±)-2-(5-Бромпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ол



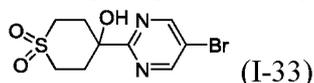
Промежуточный продукт I-32 получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 30.

LC/MS (M+H): 247; время удерживания согласно LC: 0,62 мин (условия С аналитической HPLC);

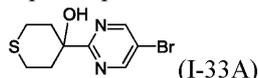
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (с, 2H), 4,46 (с, 1H), 3,86 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-33.

4-(5-Бромпиримидин-2-ил)-4-гидрокситетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид



Промежуточный продукт I-33A. 4-(5-Бромпириимидин-2-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол



К раствору 5-бром-2-йодпириимидина (500 мг, 1,755 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (0,772 мл, 1,931 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин. При  $-78^{\circ}\text{C}$  к смеси добавляли дигидро-2Н-тиопиран-4(3Н)-он (204 мг, 1,755 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора хлорида аммония (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 4-(5-бромпириимидин-2-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ола (293 мг, 1,012 ммоль, выход 57,6%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 245; время удерживания согласно LC: 0,76 мин (условия С аналитической HPLC);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,81 (с, 2Н), 3,33-3,20 (м, 2Н), 2,59-2,49 (м, 2Н), 2,38 (тд, J=13,1, 3,5 Гц, 2Н), 1,97-1,87 (м, 2Н).

Промежуточный продукт I-33.

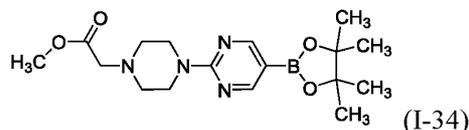
К раствору 4-(5-бромпириимидин-2-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ола (150 мг, 0,545 ммоль) в ацетоне (2,0 мл) и воде (0,200 мл) добавляли пероксимоносульфат калия (1340 мг, 2,181 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (35 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 4-(5-бромпириимидин-2-ил)-4-гидрокситетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (112 мг, 0,346 ммоль, выход 63,5%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 307; время удерживания согласно LC: 0,57 мин (условия С аналитической HPLC);

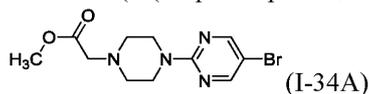
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,84 (с, 2Н), 4,49 (с, 1Н), 3,62 (тд, J=13,7, 3,6 Гц, 2Н), 3,10-2,99 (м, 2Н), 2,91 (тд, J=13,9, 3,5 Гц, 2Н), 2,11-2,01 (м, 2Н).

Промежуточный продукт I-34.

Метил-2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат



Промежуточный продукт I-34A. Метил-2-(4-(5-бромпириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат



К раствору 5-бром-2-(пиперазин-1-ил)пириимидина (1,0 г, 4,11 ммоль) и карбоната калия (1,137 г, 8,23 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли метил-2-бромацетат (0,629 г, 4,11 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (65 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×65 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением метил-2-(4-(5-бромпириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (1,15 г, 3,47 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 315; время удерживания согласно LC: 0,55 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-34.

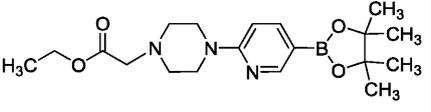
Смесь метил-2-(4-(5-бромпириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (600 мг, 1,904 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (483 мг, 1,904 ммоль), ацетата калия (374 мг, 3,81 ммоль) и аддукта  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (78 мг, 0,095 ммоль) в диоксане (6,0 мл) продували азотом и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водой (15 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением метил-2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (267 мг, 0,700 ммоль, выход 36,8%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 363; время удерживания согласно LC: 0,66 мин (условия С аналитической HPLC);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,60 (с, 2Н), 4,03-3,90 (м, 4Н), 3,76 (с, 3Н), 3,29 (с, 2Н), 2,70-2,57 (м, 4Н), 1,34 (с, 12Н).

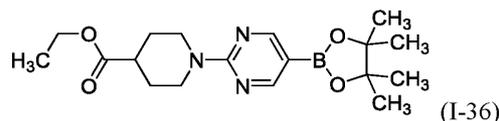
Промежуточный продукт I-35 получали в соответствии с общей методикой, использованной при

получении промежуточного продукта I-34.

Промежут. продукт №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
I-35		294,1 (продукт гидролиза)	0,422	В

Промежуточный продукт I-36.

Этил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

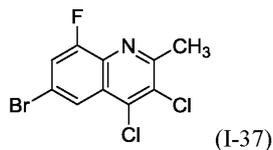


Смесь этилпиперидин-4-карбоксилата (163 мг, 1,040 ммоль), 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (250 мг, 1,040 ммоль) и триэтиламина (0,435 мл, 3,12 ммоль) в EtOH (6,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, и подвергали неочищенный продукт флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением этил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (169 мг, 0,444 ммоль, выход 42,8%) в виде белого твердого вещества.

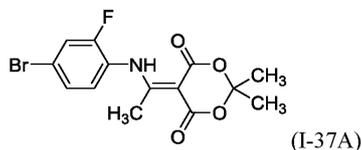
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (с, 2H), 4,74 (д, J=13,6 Гц, 2H), 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (д, J=2,6 Гц, 2H), 2,68-2,53 (м, 1H), 1,98 (д, J=3,3 Гц, 2H), 1,73 (ушир. с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-37.

6-Бром-3,4-дихлор-8-фтор-2-метилхинолин



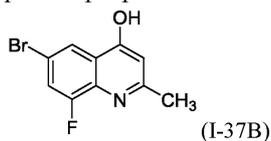
Промежуточный продукт I-37A. 5-(1-((4-бром-2-фторфенил)амино)этилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



Смесь 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (8,19 г, 56,8 ммоль) в 1,1,1-триметоксиэтане (17,07 г, 142 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 80°C. К реакционной смеси добавляли 4-бром-2-фторанилин (9,0 г, 47,4 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли этиловый эфир (100 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в условиях высокого вакуума с получением 5-(1-((4-бром-2-фторфенил)амино)этилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (4,30 г, 12,01 ммоль, выход 25,3%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,59 (ушир. с, 1H), 7,42 (т, J=9,9 Гц, 2H), 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,74 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-37B. 6-Бром-8-фтор-2-метилхинолин-4-ол

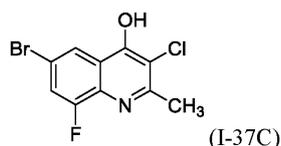


К Dowtherm A (30 мл) при 245°C порциями добавляли 5-(((4-бром-3-фторфенил)амино)метилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион. Смесь перемешивали при 245°C в течение 5 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли гексаном (300 мл), и собирали осадок путем фильтрования. Твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума с получением неочищенного 6-бром-8-фтор-2-метилхинолин-4-ола (2,88 г, 10,68 ммоль, выход 22,56%) в виде коричневого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 256; время удерживания согласно LC: 0,63 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,15 (с, 1H), 7,72 (дд, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,50 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-37C. 6-Бром-3-хлор-8-фтор-2-метилхинолин-4-ол



Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилхинолин-4-ола (2,80 г, 10,93 ммоль) и NCS (1,460 г, 10,93 ммоль) в уксусной кислоте (5,00 мл) и ацетонитриле (35 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали ацетонитрилом и сушили в условиях высокого вакуума с получением неочищенного 6-бром-3-хлор-8-фтор-2-метилхинолин-4-ола.

LC/MS (M+H): 290; время удерживания согласно LC: 0,75 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-37.

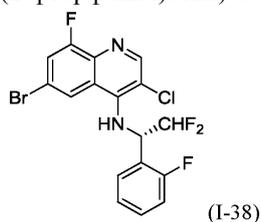
Смесь 6-бром-3-хлор-8-фтор-2-метилхинолин-4-ола и оксихлорида фосфора (5,10 мл, 54,7 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Смесь разбавляли DCM (35 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (35 мл). DCM-слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергли флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением 6-бром-3,4-дихлор-8-фтор-2-метилхинолина (2,54 г, 7,81 ммоль, выход 71,4%).

LC/MS (M+H): 309; время удерживания согласно LC: 1,07 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,18-8,09 (м, 1H), 7,58 (д, J=9,5, 2,0 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-38.

(S)-6-Бром-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)-8-фторхинолин-4-амин

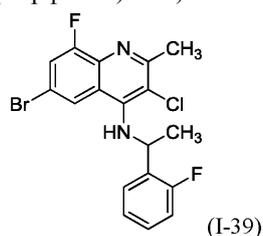


Смесь (S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этанамин (промежуточный продукт I-73, 44,50 мг, 0,254 ммоль), ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (19,69 мг, 0,085 ммоль) и 6-бром-3,4-дихлор-8-фторхинолина (промежуточный продукт I-44, 50 мг, 0,170 ммоль) в DMA (0,200 мл) перемешивали при 140°C в течение 18 ч. Дополнительно добавляли порцию (S)-2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этанамин (44,5 мг, 0,254 ммоль) и перемешивали смесь при 140°C в течение 18 ч. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением (S)-6-бром-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)-8-фторхинолин-4-амин в виде прозрачной смолы.

LC/MS (M+H): 433; время удерживания согласно LC: 1,03 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-39.

(±)-6-Бром-3-хлор-8-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин



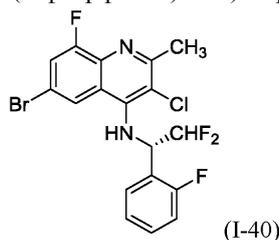
Промежуточный продукт I-39 получали в соответствии с общей методикой, раскрытой при получении промежуточного продукта I-38, с использованием промежуточного продукта I-37 в качестве исходного вещества.

LC/MS (M+H): 411; время удерживания согласно LC: 0,85 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,20-7,05 (м, 2H), 5,30-5,12 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-40.

(S)-6-Бром-3-хлор-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)-8-фтор-2-метилхинолин-4-амин



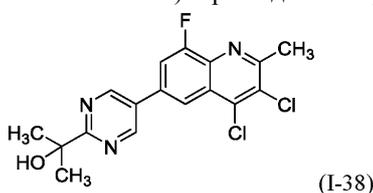
Промежуточный продукт I-40 получали в соответствии с общей методикой, раскрытой при получении промежуточного продукта I-38, с использованием промежуточного продукта I-37 в качестве исходного вещества.

LC/MS (M+H): 447; время удерживания согласно LC: 1,01 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,57 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,35-7,16 (м, 2H), 6,33-5,97 (м, 1H), 5,52 (д, J=10,1 Гц, 1H), 5,40-5,24 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-41.

2-(5-(3,4-Дихлор-8-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

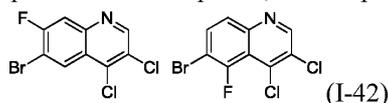


Смесь 2-(5-бромпиримидин-2-ил)пропан-2-ола (309 мг, 1,424 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (345 мг, 1,359 ммоль), ацетата калия (254 мг, 2,59 ммоль) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52,9 мг, 0,065 ммоль) в диоксане (3,0 мл) в герметизированной пробирке перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем к смеси добавляли 6-бром-3,4-дихлор-8-фтор-2-метилхинолин (промежуточный продукт I-37, 400 мг, 1,295 ммоль), 2,0 М водный ортофосфат калия (1,295 мл, 2,59 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (42,2 мг, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением 2-(5-(3,4-дихлор-8-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (252 мг, 0,654 ммоль, выход 50,5%) в виде белого твердого вещества.

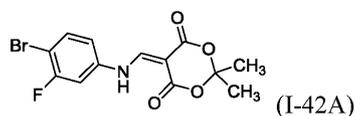
LC/MS (M+H): 366; время удерживания согласно LC: 0,95 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-42.

Смесь 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина и 6-бром-3,4-дихлор-5-фторхинолина



Промежуточный продукт I-42A. 5-(((4-Бром-3-фторфенил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

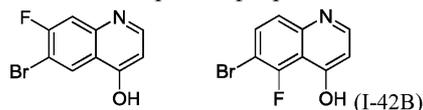


Смесь 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (0,910 г, 6,32 ммоль) в триметилортоформиате (1,745 мл, 15,79 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 90 мин. Смесь охлаждали до 80°C, и добавляли к смеси 4-бром-3-фторанилин (1,0 г, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли этиловый эфир (100 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в условиях высокого вакуума с получением 5-(((4-бром-3-фторфенил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1,36 г, 3,75 ммоль, выход 71,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 344; время удерживания согласно LC: 0,96 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,31-11,18 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,85-7,70 (м, 2H), 7,43 (дт, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 1,69 (с, 6H).

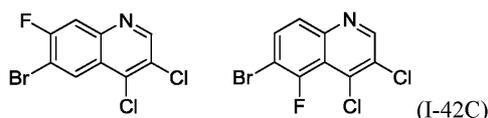
Промежуточный продукт I-42B. Смесь 6-бром-7-фторхинолин-4-ола и 6-бром-5-фторхинолин-4-ола



К Dowtherm A (7,0 мл) при 245°C добавляли 5-(((4-бром-3-фторфенил)амино)-метиле)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (1,36 г, 3,95 ммоль) и перемешивали смесь при 245°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли гексаны (35 мл), и собирали твердое вещество путем фильтрования с получением смеси 6-бром-5-фторхинолин-4-ола и 6-бром-7-фторхинолин-4-ола (1:1) (850 мг, 1,492 ммоль, выход 37,8%) (45:55, согласно LC/MS) в виде коричневого твердого вещества.

LC/MS (M+N): 242; время удерживания согласно LC: 0,60 и 0,62 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-42C. Смесь 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина и 6-бром-3,4-дихлор-5-фторхинолина



Смесь 6-бром-5-фторхинолин-4-ола, 6-бром-7-фторхинолин-4-ола (796 мг, 1,644 ммоль) и NCS (220 мг, 1,644 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и уксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество разделяли из раствора, собирали путем фильтрования, промывали ацетонитрилом и сушили в условиях высокого вакуума с получением смеси 6-бром-3-хлор-5-фторхинолин-4-ола и 6-бром-3-хлор-7-фторхинолин-4-ола (1:1) (942 мг, 1,363 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+N): 277; время удерживания согласно LC: 0,69 и 0,74 мин (условия С аналитической HPLC).

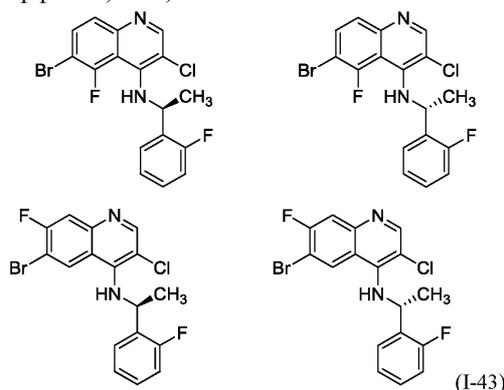
Промежуточный продукт I-42.

Смесь 6-бром-3-хлор-5-фторхинолин-4-ола и 6-бром-3-хлор-7-фторхинолин-4-ола (942 мг, 1,363 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (3,07 мл, 32,9 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DCM (25 мл) и медленно добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия (30 мл). DCM-слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc 100:0 до 0:100) с получением смеси 6-бром-3,4-дихлор-5-фторхинолина и 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина (45:55, согласно LC/MS) (642 мг, 1,034 ммоль, выход 62,9%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+N): 296; время удерживания согласно LC: 1,18 и 1,20 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-43.

Смесь изомеров 6-бром-3-хлор-5-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амина и изомеров 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амина



Смесь 6-бром-3,4-дихлор-5-фторхинолина, 6-бром-3,4-дихлор-7-фторхинолина (640 мг, 1,085 ммоль), 1-(2-фторфенил)этанамин (906 мг, 6,51 ммоль) и ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобисцикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (126 мг, 0,542 ммоль) в DMA (700 мкл) перемешивали при 140°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). DCM-слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50), а затем хиральному разделению (колонка ASH, 5% МЕОН в СО<sub>2</sub>, 3 мл/мин, 40°C, 140 бар, 220 нм).

Разделяли четыре пика. Абсолютную стереохимию пиков не устанавливали.

Пик 1 (время удерживания 3,04 мин), получали 6-бром-3-хлор-5-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-хинолин-4-амин (115 мг, 0,275 ммоль, выход 25,3%).

Пик 2 (время удерживания 3,38 мин), получали 6-бром-3-хлор-5-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-хинолин-4-амин (116 мг, 0,277 ммоль, выход 25,5%).

Пик 3 (время удерживания 3,74 мин), получали 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-хинолин-4-амин (167 мг, 0,399 ммоль, выход 36,8%).

Пик 4 (время удерживания 4,70 мин), получали 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-хинолин-4-амин (168 мг, 0,401 ммоль, выход 37,0%).

LC/MS (M+H): 398; время удерживания согласно LC: 0,90 мин (условия В аналитической HPLC);

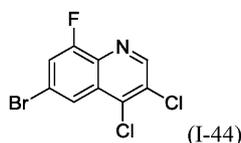
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (с, 1H), 7,78-7,58 (м, 2H), 7,36-7,17 (м, 2H), 7,14-6,96 (м, 2H), 6,38-6,16 (м, 1H), 5,84-5,67 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 3H) для (R)-6-бром-3-хлор-5-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин и (S)-6-бром-3-хлор-5-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин.

LC/MS (M+H): 398; время удерживания согласно LC: 0,98 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,18-7,03 (м, 2H), 5,36-5,23 (м, 1H), 5,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,6 Гц, 3H) для (S)-6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин и (R)-6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин.

Промежуточный продукт I-44.

6-Бром-3,4-дихлор-8-фторхинолин



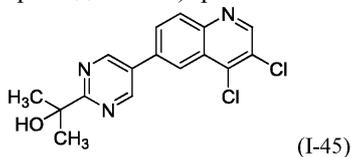
Промежуточный продукт I-44 получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного продукта I-42, путем использования 4-бром-2-фторанилина.

LC/MS (M+H): 294; время удерживания согласно LC: 1,03 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,91 (с, 1H), 8,25-8,18 (м, 1H), 7,63 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H).

Промежуточный продукт I-45.

2-(5-(3,4-Дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



К 2-(5-бромпиримидин-2-ил)пропан-2-олу (1,60 г, 7,37 ммоль, 1,0 экв.) в герметизированной пробирке добавляли бис-(пинаколато)дибор (2,25 г, 8,85 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (1,09 г, 11,1 ммоль, 1,5 экв.), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,377 г, 0,737 ммоль, 0,10 экв.) и 1,4-диоксан (32 мл). Реакционную смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч в герметизированной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли 6-бром-3,4-дихлорхинолин (2,04 г, 7,37 ммоль) и 2 М раствор карбоната калия (9,21 мл, 18,4 ммоль, 2,5 экв.). Барботировали N<sub>2</sub> в течение 5 мин, и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл).

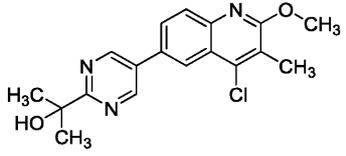
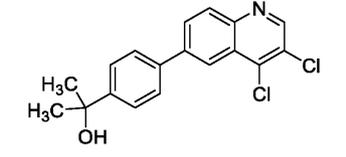
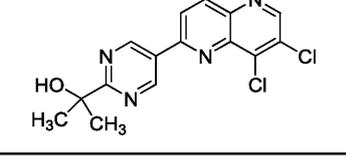
Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,50 г, 4,49 ммоль, выход 60,9%) в виде рыжеватого твердого вещества.

LC/MS m/z 334,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,94 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 1,70 (с, 6H).

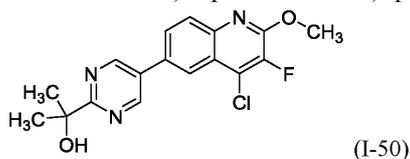
Промежуточные продукты, представленные в табл. 1, получали в соответствии с общим способом, использованным для получения промежуточного продукта I-45.

Таблица 1

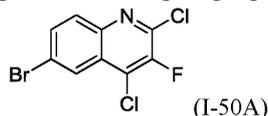
Промежут. продукт №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
I-46		344,1 (M+H) <sup>+</sup>	1,11	C
I-47		332,1 (M+H) <sup>+</sup>	1,08	C
I-48		328,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
I-49		335,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,93	C

Промежуточный продукт I-50.

2-(5-(4-Хлор-3-фтор-2-метоксихинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт I-50A. 6-Бром-2,4-дихлор-3-фторхинолин

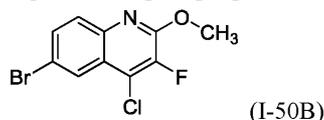


Суспензию 2-формалоновой кислоты (1,20 г, 9,83 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (10 мл, 107 ммоль, 10,9 экв.) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Порциями добавляли 4-броманилин (1,69 г, 9,83 ммоль, 1,0 экв.). После завершения добавления, реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток осторожно выливали на колотый лед и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали 10% раствором гидроксида натрия (20 мл), водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-5%) с получением 6-бром-2,4-дихлор-3-фторхинолина (0,70 г, 2,37 ммоль, выход 24,1%) в виде не совсем белого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  293,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,18 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H).

Промежуточный продукт I-50B. 6-Бром-4-хлор-3-фтор-2-метоксихинолин



К суспензии 6-бром-2,4-дихлор-3-фторхинолина (200 мг, 0,68 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 0,5M раствор метоксида натрия в метаноле (1,68 мл, 0,81 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученный остаток добавляли в воду со льдом (10 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над суль-

фатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-10%) с получением 6-бром-4-хлор-3-фтор-2-метоксихинолина (120 мг, 0,413 ммоль, выход 60,9%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  289,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,20 мин (условия С).

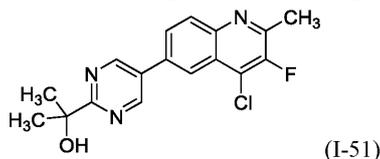
Промежуточный продукт I-50.

2-(5-(4-Хлор-3-фтор-2-метоксихинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали с использованием того же способа, что и использованный для получения промежуточного продукта I-45, путем использования 6-бром-4-хлор-3-фтор-2-метоксихинолина.

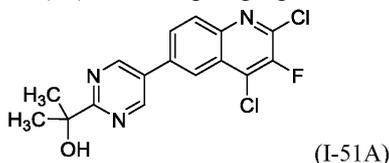
LC/MS  $m/z$  348,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,01 мин (условия С).

Промежуточный продукт I-51.

2-(5-(4-Хлор-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт I-51A. 2-(5-(2,4-Дихлор-3-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



2-(5-(2,4-Дихлор-3-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали в соответствии с общим способом, описанным для промежуточного продукта I-45, путем использования промежуточного продукта I-50A.

LC/MS  $m/z$  352,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,00 мин (условия С).

Промежуточный продукт I-51.

Метилбороновую кислоту (7,5 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.), 2-(5-(2,4-дихлор-3-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (40 мг, 0,11 ммоль) и 2 М раствор карбоната калия (0,14 мл, 0,28 ммоль, 0,25 экв.) смешивали с 1,4-диоксаном (0,4 мл). Реакционную смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Затем добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,9 мг, 0,017 ммоль, 0,15 экв.). Дополнительно барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь энергично перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-20%) с получением 2-(5-(4-хлор-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (11 мг, 0,033 ммоль, выход 29%).

LC/MS  $m/z$  332,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,92 мин (условия С).

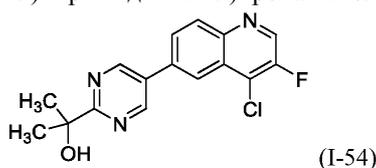
Промежуточные продукты, представленные в табл. 2, получали в соответствии с общим способом, использованным для получения промежуточного продукта I-51.

Таблица 2

Промежут. продукт №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
I-52		330,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,91	С
I-53		444,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	С

Промежуточный продукт I-54.

2-(5-(4-Хлор-3-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



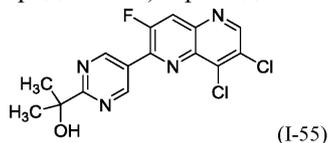
2-(5-(2,4-Дихлор-3-фторхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (промежуточный продукт I-51A, 50 мг, 0,14 ммоль) смешивали с триэтиламино (260 мг, 2,6 ммоль, 18 экв.) в смеси 1,4-диоксан/вода (2:1, 0,5 мл). Раствор барботировали азотом в течение 5 мин, а затем добавляли 10% Pd/C (5,0 мг, 10 мас.%). После барботирования  $N_2$  в течение 2 мин, добавляли муравьиную кислоту (26 мг, 0,57 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 2-(5-(4-хлор-3-фтор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-пропан-2-ола (14 мг, 0,044 ммоль, выход 31%).

LC/MS  $m/z$  318,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,87 мин (условия C);

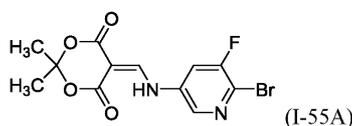
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (с, 2H), 8,91 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 1,41-1,13 (м, 6H).

Промежуточный продукт I-55.

2-(5-(7,8-Дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт I-55A. 5-(((6-Бром-5-фторпиридин-3-иламино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

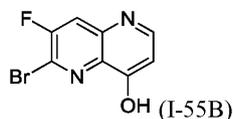


К раствору 6-бром-5-фторпиридин-3-амина (12,0 г, 62,8 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (11,3 г, 79,0 ммоль, 1,25 экв.) и триэтоксиметан (10,6 мл, 63,5 ммоль, 1,01 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, формировался осадок. После фильтрования получали 5-(((6-бром-5-фторпиридин-3-ил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (18,5 г, 53,6 ммоль, выход 85,0%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  346,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,82 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (ушир. с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=9,7, 2,4 Гц, 1H), 1,69 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-55B. 6-Бром-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол

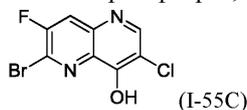


В нагреваемый с обратным холодильником дифениловый эфир (180 мл) в течение 1 ч порциями добавляли 5-(((6-бром-5-фторпиридин-3-ил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (18,0 г, 52,2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч. После фильтрования получали 6-бром-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол (10,5 г, 43,2 ммоль, выход 83,0%) в виде коричневого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  242,8 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,50 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (ушир. с, 1H), 8,16-7,85 (м, 2H), 6,27 (ушир. с, 1H).

Промежуточный продукт I-55C. 6-Бром-3-хлор-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол



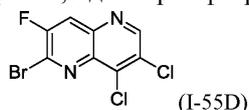
К смеси 6-бром-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ола (5,0 г, 20,6 ммоль) и NCS (3,02 г, 22,6 ммоль, 1,10 экв.) добавляли уксусную кислоту (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение

2 ч и охлаждали до комнатной температуры. После фильтрования получали 6-бром-3-хлор-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол (5,0 г, 18,0 ммоль, выход 88,0%) в виде серого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  278,6 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,56 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,59 (ушир. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,2 Гц, 1H)

Промежуточный продукт I-55D. 2-Бром-7,8-дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридин



В колбу емкостью 250 мл добавляли 6-бром-3-хлор-7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол (5,0 г, 18,0 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. В условиях вакуума удаляли POCl<sub>3</sub>. Остаток разбавляли водой (20 мл) при 0°C. Добавляли 1н. раствор гидроксида натрия для корректировки до pH~6. Взвесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем фильтровали с получением 2-бром-7,8-дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридина (4,6 г, 14,0 ммоль, выход 78,0%) в виде серого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  293,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,01 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20-9,18 (м, 1H), 8,72 (д, J=8,7 Гц, 1H).

Промежуточный продукт I-55.

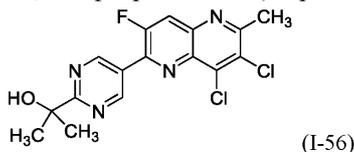
2-(5-(7,8-Дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали с использованием того же способа, что и использованный для получения промежуточного продукта I-45, путем использования 2-бром-7,8-дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридина.

LC/MS  $m/z$  352,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,97 мин (условия C);

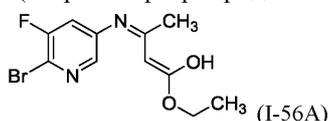
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,59 (д, J=1,3 Гц, 2H), 8,99 (с, 1H), 8,27 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 1,71 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-56.

2-(5-(7,8-Дихлор-3-фтор-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



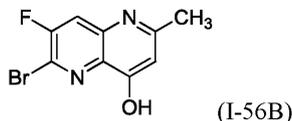
Промежуточный продукт I-56A. 3-(6-Бром-5-фторпиримидин-3-илимино)-1-этоксипут-1-ен-1-ол



Смесь 6-бром-5-фторпиримидин-3-амин (3,30 г, 17,3 ммоль), этил-3-оксобутаноата (2,47 г, 19,0 ммоль, 1,10 экв.), сульфата магния (4,16 г, 34,6 ммоль, 2,0 экв.) и уксусной кислоты (0,073 мл, 1,28 ммоль, 0,074 экв.) в этаноле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 суток. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой Celite. Слой Celite промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат сушили в условиях вакуума, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-20%) с получением 3-((6-бром-5-фторпиримидин-3-ил)имино)-1-этоксипут-1-ен-1-ола (1,80 г, 5,94 ммоль, выход 34,4%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  303,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,03 мин (условия G).

Промежуточный продукт I-56B. 6-Бром-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ол

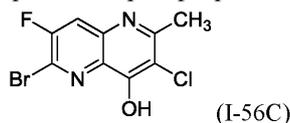


6-Бром-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ол (1,0 г, 3,30 ммоль) растворяли в дифениловом эфире (10 мл) при комнатной температуре и нагревали до 250°C в течение 0,5 ч до формирования густой суспензии. После охлаждения до комнатной температуры, суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали эфиром (2×10 мл) а затем сушили в условиях вакуума с получением 6-бром-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ола (0,50 г, 1,94 ммоль, выход 59,0%).

LC/MS  $m/z$  257,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,45 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,91 (ушир. с, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,36 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-56C. 6-Бром-3-хлор-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридин-4-ол

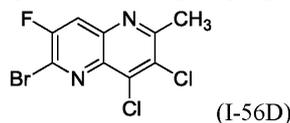


Промежуточный продукт I-56C получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного продукта I-55C.

LC/MS  $m/z$  292,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,56 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,49 (ушир. с, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-56D. 6-Бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридин



Промежуточный продукт I-56D получали в соответствии с общим способом, описанным для промежуточного продукта I-55D.

LC/MS  $m/z$  307,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,05 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-56.

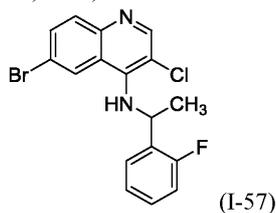
2-(5-(7,8-Дихлор-3-фтор-6-метил-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали в соответствии с общим способом, использованным для получения промежуточного продукта I-45, путем использования 6-бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метил-1,5-нафтиридина.

LC/MS  $m/z$  352,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,97 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,59 (д, J=1,3 Гц, 2H), 8,99 (с, 1H), 8,27 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 1,71 (с, 6H).

Промежуточный продукт I-57.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин



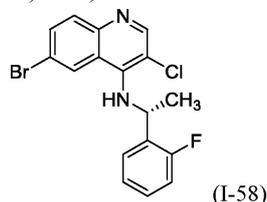
6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин синтезировали из 6-бром-3,4-дихлорхинолина и 1-(2-фторфенил)этанамин с использованием общего способа, описанного для последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS  $m/z$  380,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,80 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,61 (с, 1H), 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,19-7,04 (м, 2H), 5,42-5,26 (м, 1H), 5,10 (д, J=8,9 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-58.

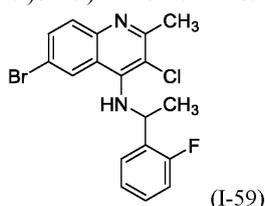
(R)-6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин



Рацемический 6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (1,80 г, 4,74 ммоль) разделяли методом препаративной хиральной SFC (колонка: AD 50×250 мм 10 мкм, подвижная фаза: 10/90 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 250 мл/мин, 35°C, 100 бар, УФ 220 нм). Первый элюируемый энантиомер представлял собой (R)-6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (0,60 г, 1,58 ммоль, выход 33%). Время удерживания согласно хиральной аналитической SFC (колонка: AD-H 4,6×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 20/80 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 3 мл/мин, 40°C, 140 бар, УФ 200-400 нм): 3,25 мин (>99% э.и.). Абсолютную конфигурацию промежуточного продукта I-58 устанавливали, исходя из данных монокристаллической рентгеновской дифрактометрии примера 217.

Промежуточный продукт I-59.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин



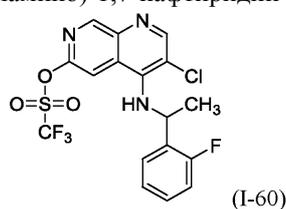
6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин синтезировали из 6-бром-3,4-дихлор-2-метилхинолина и 1-(2-фторфенил)этанамин (промежуточный продукт I-68) с использованием общего способа, описанного для последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS  $m/z$  394,8 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,81 мин (условия C);

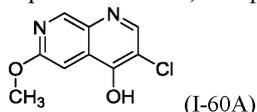
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,18-7,03 (м, 2H), 5,29-5,19 (м, 1H), 5,15 (ушир. с, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-60.

(±)-3-Хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)-1,7-нафтиридин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточный продукт I-60A. 3-Хлор-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ол

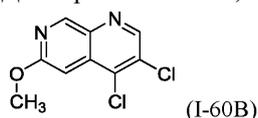


3-Хлор-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ол получали из 6-метокси-1,7-нафтиридин-4(1H)-она (Tetrahedron 2008, 64, 2772), как описано для промежуточного продукта I-55C.

LC/MS  $m/z$  211,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,52 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,61 (ушир. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,29 (д, J=0,4 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-60B. 3,4-Дихлор-6-метокси-1,7-нафтиридин

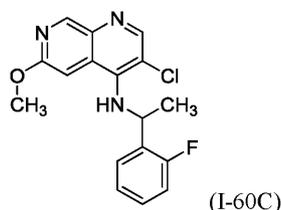


3,4-Дихлор-6-метокси-1,7-нафтиридин получали из 3-хлор-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ола с использованием того же способа, что и описанный для промежуточного продукта I-55D.

LC/MS  $m/z$  230,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,97 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,22 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,31 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H)

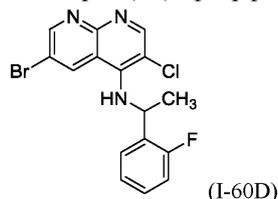
Промежуточный продукт I-60C. (±)-3-Хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-амин



3-Хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-амин синтезировали из 3,4-дихлор-6-метокси-1,7-нафтиридина и 1-(2-фторфенил)этанамин с использованием общего способа, описанного для последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS  $m/z$  332,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,83 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-60D. (±)-3-Хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)-1,7-нафтиридин-6-ол



3-Хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-метокси-1,7-нафтиридин-4-амин (200 мг, 0,603 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). При комнатной температуре добавляли  $PBr_3$  (0,10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C, добавляли воду (5 мл) для гашения реакционной смеси. Для экстрагирования продукта использовали DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 3-хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)-1,7-нафтиридин-6-ола (100 мг, 0,315 ммоль, выход 52,2%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  318,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,40-7,22 (м, 2H), 7,16-7,02 (м, 4H), 5,57-5,41 (м, 1H), 5,06 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 1,73 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-60.

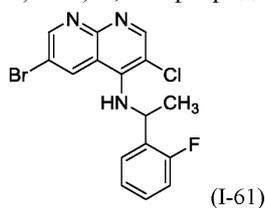
К раствору 3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ола (90 мг, 0,283 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,20 мл, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,048 мл, 0,283 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора  $NH_4Cl$  (2 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-20%) с получением 3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-илтрифторметансульфоната (110 мг, 0,245 ммоль, выход 86,0%) в виде бесцветного масла.

LC/MS  $m/z$  450,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  1,11 мин (условия C);

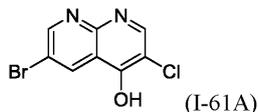
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,22-7,05 (м, 2H), 5,46-5,33 (м, 2H), 1,77 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-61.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-1,8-нафтиридин-4-амин



Промежуточный продукт I-61A. 6-Бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-ол

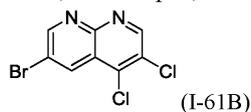


3-Хлор-6-бром-1,7-нафтиридин-4-ол получали из 6-бром-1,7-нафтиридин-4(1H)-она (ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 434) с использованием общего способа, описанного для синтеза промежуточного продукта I-55C.

LC/MS  $m/z$  260,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,61 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,95 (ушир. с, 1H), 8,92 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,63 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (с, 1H).

Промежуточный продукт I-61B. 6-Бром-3,4-дихлор-1,8-нафтиридин



6-Бром-3,4-дихлор-1,8-нафтиридин получали из 6-бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-ола с использованием общего способа, описанного для синтеза промежуточного продукта I-55D.

LC/MS  $m/z$  278,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,88 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,17 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,77 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Промежуточный продукт I-61.

6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-1,8-нафтиридин-4-амин синтезировали из 6-бром-3,4-

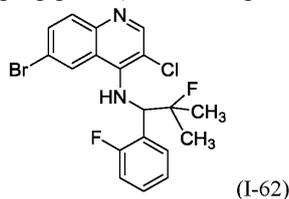
дихлор-1,8-нафтиридина и 1-(2-фторфенил)этанамин с использованием общего способа, описанного для последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS  $m/z$  381,9 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,74 мин (условия C);

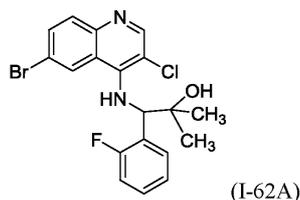
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,97 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 2H), 7,18-7,04 (м, 2H), 5,38-5,20 (м, 2H), 1,74 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-62.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(2-фтор-1-(2-фторфенил)-2-метилпропил)хинолин-4-амин



Промежуточный продукт I-62A. (±)-1-(6-Бром-3-хлорхинолин-4-иламино)-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол



Смесь гидрохлорида 1-амино-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола (476 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.), 6-бром-3,4-дихлорхинолина (200 мг, 0,722 ммоль, 1,0 экв.), DBU (0,272 мл, 1,80 ммоль, 2,5 экв.) и безводного DMA (0,6 мл) перемешивали при 140°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли DCM (5 мл) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола (220 мг, 0,519 ммоль, выход 71,9%).

LC/MS  $m/z$  423,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,77 мин (условия C).

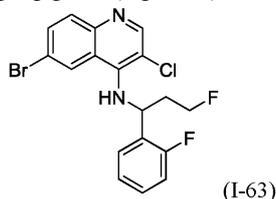
Промежуточный продукт I-62.

К перемешанной суспензии 1-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-1-(2-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола (180 мг, 0,425 ммоль) в безводном DCM (9 мл) при -78°C по каплям добавляли DAST (0,281 мл, 2,12 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 2 ч. При 0°C добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3 мл×2). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-10%) с получением 6-бром-3-хлор-N-(2-фтор-1-(2-фторфенил)-2-метилпропил)хинолин-4-амин (26 мг, 0,061 ммоль, выход 14%).

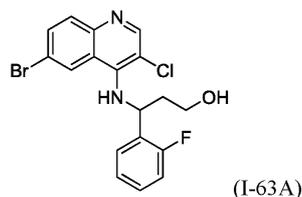
LC/MS  $m/z$  425,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,90 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-63.

(±)-6-Бром-3-хлор-N-(3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)хинолин-4-амин



Промежуточный продукт I-63A. (±)-3-(6-Бром-3-хлорхинолин-4-иламино)-3-(2-фторфенил)пропан-1-ол



3-(6-Бром-3-хлорхинолин-4-иламино)-3-(2-фторфенил)пропан-1-ол синтезировали из 6-бром-3,4-дихлорхинолина и 3-амино-3-(2-фторфенил)пропан-1-ола с использованием общего способа, описанного для последней стадии синтеза промежуточного продукта I-1.

LC/MS  $m/z$  409,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия C).

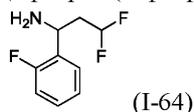
Промежуточный продукт I-63.

К перемешанной суспензии 3-((6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)амино)-3-(2-фторфенил)пропан-1-ола (130 мг, 0,317 ммоль) в безводном DCM (9 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли DAST (0,210 мл, 1,59 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 2 ч. При  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3 мл $\times$ 2). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-10%) с получением 6-бром-3-хлор-N-(3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)хинолин-4-амина (80 мг, 0,19 ммоль, выход 61%).

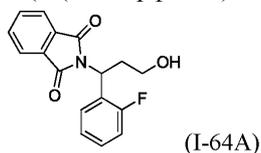
LC/MS  $m/z$  411,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,81 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 5,44-5,34 (м, 2H), 4,82-4,45 (м, 2H), 2,55-2,33 (м, 2H).

Промежуточный продукт I-64. ( $\pm$ )-3,3-Дифтор-1-(2-фторфенил)пропан-1-амин



Промежуточный продукт I-64A. ( $\pm$ )-2-(1-(2-Фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион

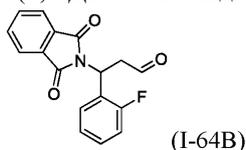


Этил-1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилат (2,64 г, 12,0 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси 3-амино-3-(2-фторфенил)пропан-1-ола (1,70 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната натрия (1,60 г, 15,1 ммоль, 1,5 экв.) в смеси THF:H<sub>2</sub>O (1:1, 34 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем разбавляли этилацетатом (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 20 мл), объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-40%) с получением 2-(1-(2-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (1,80 г, 6,01 ммоль, выход 59,9%).

LC/MS  $m/z$  300,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,82 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,90-7,80 (м, 2H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,18 (тд, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H), 5,95 (дд, J=10,7, 5,1 Гц, 1H), 3,90-3,63 (м, 2H), 2,87-2,72 (м, 1H), 2,45 (ддт, J=14,0, 8,6, 5,3 Гц, 1H).

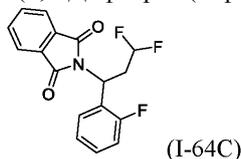
Промежуточный продукт I-64B. ( $\pm$ )-3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(2-фторфенил)пропаналь



К раствору 2-(1-(2-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (1,20 г, 4,01 ммоль) в безводном DMSO (12 мл) и триэтиламине (1,74 мл, 12,0 ммоль, 3,0 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли комплекс пиридина и триоксида серы (1,91 г, 12,0 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (40 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл). Органический слой промывали 10% раствором уксусной кислоты (15 мл), водой (15 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-20%) с получением 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(2-фторфенил)пропаналя (0,70 г, 2,4 ммоль, выход 58%) в виде маслянистого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  298,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,85 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-64C. ( $\pm$ )-2-(3,3-Дифтор-1-(2-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион



К перемешанному раствору 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(2-фторфенил)пропаналя (200 мг,

0,673 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляли DAST (0,444 мл, 3,36 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. При  $0^\circ\text{C}$  добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) для гашения реакционной смеси. Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-20%) с получением 2-(3,3-дифтор-1-(2-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (50 мг, 0,157 ммоль, выход 23,28%).

LC/MS  $m/z$  320,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,97 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (дд,  $J=5,5$ , 3,1 Гц, 2H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,38-7,27 (м, 1H), 7,19 (тд,  $J=7,6$ , 1,2 Гц, 1H), 7,07 (ддд,  $J=10,3$ , 8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,12-5,71 (м, 2H), 3,42-3,21 (м, 1H), 2,84-2,62 (м, 1H).

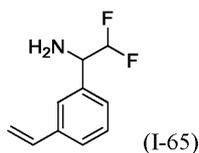
Промежуточный продукт I-64.

Смесь 2-(3,3-дифтор-1-(2-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (40 мг, 0,12 ммоль), гидразингидрата (6,1 мкл, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и 100% EtOH (0,2 мл) перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли DCM (2 мл) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 3,3-дифтор-1-(2-фторфенил)пропан-1-амин (15 мг, 0,079 ммоль, выход 63%);

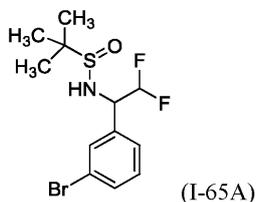
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (тд,  $J=7,5$ , 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,08 (ддд,  $J=10,9$ , 8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,14-5,78 (м, 1H), 4,41 (дд,  $J=8,1$ , 6,1 Гц, 1H), 2,39-2,21 (м, 2H), 1,63 (ушир. с, 2H).

Промежуточный продукт I-65.

(±)-2,2-Дифтор-1-(3-винилфенил)этанамин



Промежуточный продукт I-65A. (±)-N-(1-(3-Бромфенил)-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

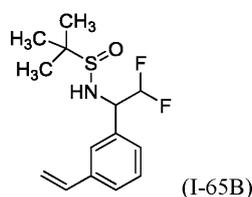


К перемешанному раствору N-(3-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (международная заявка согласно № 2007145571, 21 декабря 2007 г.) (3,20 г, 11,1 ммоль) и диформетилтриметилсилана (4,00 г, 32,2 ммоль, 2,9 экв.) в безводном THF (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли 1 М раствор трет-бутоксид калия в THF (32,2 мл, 32,2 ммоль, 2,9 экв.). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Температуру повышали до комнатной температуры в течение 1 ч. Для гашения реакционной смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и воду (10 мл). Смесь экстрагировали гексанами (40 мл), а затем этилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (80 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-100%) с получением продукта, содержащего примеси. Путем растирания неочищенного продукта с MeOH (10 мл) получали N-(1-(3-бромфенил)-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,48 г, 1,41 ммоль, выход 12,7%) в виде серого твердого вещества.

LC/MS  $m/z$  340,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,90 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,50 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 2H), 6,17-5,82 (м, 1H), 4,65 (тдд,  $J=12,9$ , 6,5, 3,1 Гц, 1H), 3,67 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 1,27 (с, 9H),  $J=10,3$ , 8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,12-5,71 (м, 2H), 3,42-3,21 (м, 1H), 2,84-2,62 (м, 1H).

Промежуточный продукт I-65B. (±)-N-(2,2-Дифтор-1-(3-винилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,479 мл, 2,82 ммоль, 2,0 экв.),

N-(1-(3-бромфенил)-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (480 мг, 1,41 ммоль), 2 М раствор карбоната калия (1,76 мл, 3,53 ммоль) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (115 мг, 0,141 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляли в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением N-(2,2-дифтор-1-(3-винилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (260 мг, 0,905 ммоль, выход 64,1%) в виде желтого масла.

LC/MS m/z 288,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,89 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-7,35 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 6,74 (дд, J=17,6, 10,9 Гц, 1H), 6,18-5,84 (м, 1H), 5,80 (дд, J=17,5, 0,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,67 (тдд, J=12,8, 5,8, 3,5 Гц, 1H), 3,65 (д, J=5,7 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H).

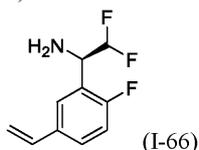
Промежуточный продукт I-65.

N-(2,2-дифтор-1-(3-винилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (260 мг, 0,905 ммоль) растворяли в безводном MeOH (15 мл). При 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,565 мл, 2,26 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания растворителя, остаток растирали с эфиром (20 мл). Гидрохлорид 2,2-дифтор-1-(3-винилфенил)этанамин собирали путем фильтрования в виде белого твердого вещества. Гидрохлорид растворяли в EtOAc (4 мл) и промывали 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 мл). Водный слой с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> обратно промывали EtOAc (4 мл). Объединенную EtOAc-фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2,2-дифтор-1-(3-винилфенил)этанамин (100 мг, 0,546 ммоль, выход 60,3%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,29 (м, 4H), 6,75 (дд, J=17,6, 11,0 Гц, 1H), 5,95-5,62 (м, 2H), 5,31 (дд, J=11,1, 0,7 Гц, 1H), 4,22 (ддд, J=13,5, 9,4, 4,5 Гц, 1H), 1,66 (ушир. с, 2H).

Промежуточный продукт I-66.

(R)-2,2-Дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этан-1-амин



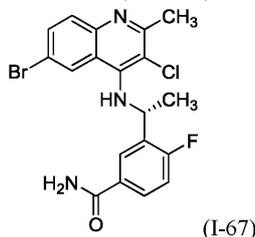
Смесь сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,668 мл, 3,94 ммоль, 2,0 экв.), (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтанамин (энантиомер 2 промежуточного продукта I-76, 500 мг, 1,97 ммоль), 2 М раствора карбоната калия (2,46 мл, 4,92 ммоль, 2,5 экв.) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (161 мг, 0,197 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляли в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением (R)-2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-винилфенил)этанамин (190 мг, 0,944 ммоль, выход 48,0%) в виде желтого масла.

LC/MS m/z 202,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,56 мин (условия C);

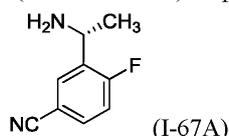
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (дд, J=6,8, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=8,5, 5,1, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,9, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,13-5,72 (м, 1H), 4,54 (ддд, J=15,1, 9,0, 3,8 Гц, 1H), 1,75 (ушир. с, 2H).

Промежуточный продукт I-67.

(R)-3-(1-((6-Бром-3-хлор-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид



Промежуточный продукт I-67A. (R)-3-(1-Аминоэтил)-4-фторбензонитрил

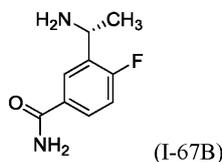


Смесь (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этанамин гидрохлорида (1,1 г, 4,32 ммоль, промежуточный продукт I-70), дицианоцинк (1,015 г, 8,64 ммоль), ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,367 г, 0,864 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (396 мг, 0,432 ммоль) и цинка (565 мг, 8,64 ммоль) в DMF (7 мл) нагревали при 95°C в атмосфере азота в герметизированной пробирке в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite и промывали MeOH (20 мл). Фильтрат

концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной смеси, содержащей (R)-3-(1-аминоэтил)-4-фторбензонитрил (710 мг), которую использовали в полученном виде на следующей стадии.

LC/MS (M+H): 165; время удерживания согласно LC: 0,44 мин (условия С аналитической HPLC).

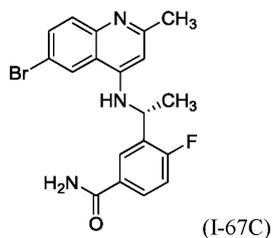
Промежуточный продукт I-67B. (R)-3-(1-Аминоэтил)-4-фторбензамид



К смеси (R)-3-(1-аминоэтил)-4-фторбензонитрила (промежуточный продукт I-67A, 710 мг) в метаноле (20 мл) добавляли 1н. водный гидроксид натрия (13,0 мл, 13,0 ммоль) и 30% водный пероксид водорода (441 мг, 13,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь гасили добавлением 1н. водного HCl (13 мл). Большую часть растворителей удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (колонка C18 100 г, элюирование градиентом от 0 до 30% метанола в воде) с получением (R)-3-(1-аминоэтил)-4-фторбензамида (380 мг, выход 48% в 2 стадии).

LC/MS (M+H): 474; время удерживания согласно LC: 0,40 мин (условия С аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-67C. (R)-3-(1-((6-Бром-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид



Смесь 6-бром-4-хлор-2-метилхинолина (56,3 мг, 0,220 ммоль), (R)-3-(1-аминоэтил)-4-фторбензамида (40 мг, 0,220 ммоль) и ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (25,5 мг, 0,110 ммоль) в NMP (0,5 мл) в герметизированной пробирке нагревали при 125°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали (R)-3-(1-((6-бром-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (13,0 мг, выход 15%).

LC/MS (M+H): 402, 404; время удерживания согласно LC: 0,64 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,13-7,97 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,6, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=10,1, 8,7 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,42 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,87-1,77 (м, 3H).

Промежуточный продукт I-67.

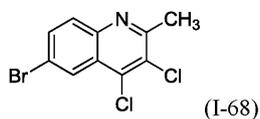
К смеси (R)-3-(1-((6-бром-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамида (13 мг, 0,032 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (5,18 мг, 0,039 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч, смесь гасили добавлением насыщенного бикарбоната натрия (2 мл), разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали (R)-3-(1-((6-бром-3-хлор-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид (12,0 мг, выход 85%).

LC/MS (M+H): 436, 438; время удерживания согласно LC: 0,67 мин (условия С аналитической HPLC);

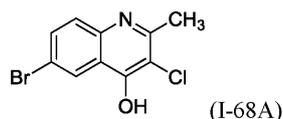
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,22-8,11 (м, 2H), 7,84 (дд, J=8,6, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,18 (дд, J=10,1, 8,6 Гц, 1H), 5,58-5,32 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-68.

6-Бром-3,4-дихлор-2-метилхинолин



Промежуточный продукт I-68A. 6-Бром-3-хлор-2-метилхинолин-4-ол



К суспензии 6-бром-2-метилхинолин-4-ола (3 г, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) и уксусной кислоте (6,00 мл) при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> малыми порциями в течение 1 ч добавляли N-хлорсукцинимид (1,7 г, 12,9 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C дополнительно в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали MeCN (2×50 мл) и сушили в условиях вакуума с получением 6-бром-3-хлор-2-метилхинолин-4-ола в виде белого твердого вещества (3,13 г, выход 91%).

LC/MS (M+H): 274; время удерживания согласно LC: 0,67 мин (условия C аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,29 (ушир. с, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H).

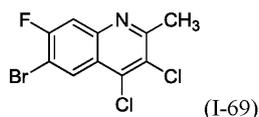
Промежуточный продукт I-68.

Перемешанную суспензию 6-бром-3-хлор-2-метилхинолин-4-ола (3,13 г, 11,5 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (10,7 мл, 115 ммоль) нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную суспензию по каплям добавляли к ледяной воде (200 мл). В водную суспензию дополнительно добавляли лед для предупреждения перегрева. Малыми порциями добавляли твердый K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 г, 145 ммоль). Полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали водой (20 мл), а затем сушили в условиях вакуума с получением 6-бром-3,4-дихлор-2-метилхинолина в виде белого твердого вещества (3,04 г, выход 91%).

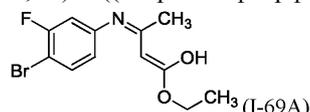
LC/MS (M+H): 292; время удерживания согласно LC: 1,18 мин (условия C); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 2,84 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-69.

6-Бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метилхинолин



Промежуточный продукт I-69A. (1E,3Z)-3-((4-бром-3-фторфенил)имино)-1-этоксипут-1-ен-1-ол

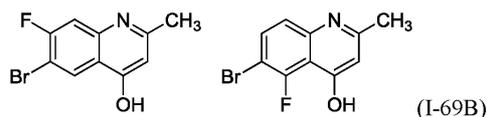


Суспензию 4-бром-3-фторанилина (5 г, 26,3 ммоль), этил-3-оксобутаноата (3,77 г, 28,9 ммоль), сульфата магния (6,33 г, 52,6 ммоль) и уксусной кислоты (0,077 мл, 1,345 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Дополнительно добавляли этил-3-оксобутаноат (1 г) и уксусную кислоту (0,1 мл). Нагревание продолжали дополнительно в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенную смесь фильтровали через тонкий слой Celite. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и хранили при комнатной температуре в течение ночи. Получали (1E,3Z)-3-((4-бром-3-фторфенил)имино)-1-этоксипут-1-ен-1-ол в виде игольчатых кристаллов (4,72 г, выход 59%).

LC/MS (M+H): 304; время удерживания согласно LC: 1,16 мин (условия G);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (ушир. с, 1H), 7,46 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J=0,4 Гц, 1H), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).

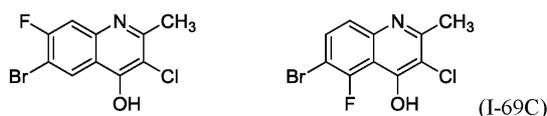
Промежуточный продукт I-69B. Смесь 6-бром-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола



К предварительно нагретой Dowtherm A (16 мл) при 250°C добавляли твердый (1E,3Z)-3-((4-бром-3-фторфенил)имино)-1-этоксипут-1-ен-1-ол (7,7 г, 25,5 ммоль). Полученный раствор нагревали при 250°C в течение 10 мин. В осадок выпадало не совсем белое твердое вещество. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли гексанами (20 мл). Полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали гексанами (10 мл) и сушили в условиях вакуума с получением смеси 6-бром-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола (3:1, 4,01 г, выход 62%).

LC/MS (M+H): 256, 258; время удерживания согласно LC: 0,59 и 0,63 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-69C. Смесь 6-бром-3-хлор-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-3-хлор-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола



К раствору смеси 6-бром-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола (промежуточный продукт I-69B, 2 г, 7,8 ммоль) в ацетонитриле (55,5 мл) и уксусной кислоте (2,9 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (1,05 г, 7,8 ммоль). Суспензию перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали ацетонитрилом (20 мл) и сушили в условиях вакуума с получением смеси 6-бром-3-хлор-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-3-хлор-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола (1,94 г, выход 86%).

LC/MS (M+H): 290, 292; время удерживания согласно LC: 0,67 и 0,72 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-69.

К смеси 6-бром-3-хлор-7-фтор-2-метилхинолин-4-ола и 6-бром-3-хлор-5-фтор-2-метилхинолин-4-ола (промежуточный продукт I-69C, 1,94 г, 6,7 ммоль) добавляли POCl<sub>3</sub> (10 мл, 107 ммоль). Суспензию нагревали до 105°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенную смесь при 0°C по каплям добавляли к насыщенному раствору NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Для корректировки до pH 7-10 добавляли твердый K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали водой (20 мл) и сушили в условиях вакуума. Путем последующей очистки методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) получали чистый 6-бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метилхинолин (0,14 г + 0,76 г из нерастворимого твердого вещества). Смешанную фракцию дополнительно очищали методом SFC (колонка: IC 3×25 см, 5 мкм, 35°C, 100 бар, подвижная фаза: 85:15 CO<sub>2</sub>/MeOH, скорость потока: 180 мл/мин) с получением дополнительно 6-бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метилхинолина (элюируемый первым изомер, 0,14 г) и 6-бром-3,4-дихлор-5-фтор-2-метилхинолин (элюируемый вторым изомер, 0,32 г, 1,03 ммоль, 13%). Общий выход 6-бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метилхинолина составил 1,04 г (3,34 ммоль, выход 43%).

Аналитические данные для 6-бром-3,4-дихлор-7-фтор-2-метилхинолина:

LC/MS (M+H): 310; время удерживания согласно LC: 1,20 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (д, J<sub>FH</sub>=7,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J<sub>FH</sub>=9,2 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H).

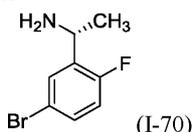
Аналитические данные для 6-бром-3,4-дихлор-5-фтор-2-метилхинолина:

LC/MS (M+H): 310; время удерживания согласно LC: 1,18 мин (условия C);

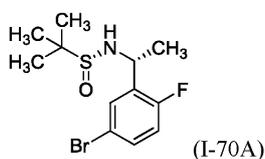
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81-7,74 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Промежуточный продукт I-70.

(R)-1-(5-Бром-2-фторфенил)этан-1-амин



Промежуточный продукт I-70A. (R)-N-((R)-1-(5-Бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

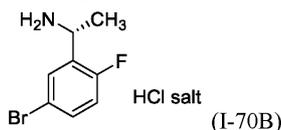


К перемешанному раствору 1-(5-бром-2-фторфенил)этанона (5,37 г, 24,8 ммоль) в THF (20,6 мл) при комнатной температуре добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (2,5 г, 20,6 ммоль) и изопропоксид титана (12,2 мл, 41,3 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 24 ч, а затем охлаждали до -35°C. Добавляли NaBH<sub>4</sub> (2 г, 52,8 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от -35 до 0°C в течение 3 ч и гасили добавлением MeOH (10 мл) и солевого раствора (100 мл). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и фильтровали через тонкий слой Celite. Слой промывали EtOAc (4×30 мл). Две фазы объединенного фильтрата разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (1×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением (R)-N-((R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,51 г, выход 53%).

LC/MS (M+H): 322, 324; время удерживания согласно LC: 0,92 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (дд, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,7, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=9,9, 8,7 Гц, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 3,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,54 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,24 (с, 9H).

Промежуточный продукт I-70B. (R)-1-(5-Бром-2-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид



К раствору (R)-N-((R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,51 г, 10,9 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После упаривания растворителя, остаток растирали с эфиром (20 мл). (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид (2,23 г, выход 81%) собирали путем фильтрования в виде белого твердого вещества. Анализ методом хиральной SFC (колонка AD-H 4,6×250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 10/90 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 3,0 мл/мин, 40°C, 140 бар, УФ 220 нм): время удерживания = 2,89 мин (>99% э.и.).

LC/MS (M+H): 218, 220; время удерживания согласно LC: 0,58 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,94 (ушир. с, 3H), 7,85 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,01 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,73 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,74 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-70.

(R)-1-(5-Бром-2-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид (200 мг, 0,79 ммоль) растворяли в EtOAc (3,9 мл) и промывали 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 мл). Водную фазу с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> обратно промывали EtOAc (3,9 мл). Объединенную EtOAc-фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этан-1-амин (134 мг, выход 78%).

LC/MS (M+H): 218, 220; время удерживания согласно LC: 0,53 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (дд, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=8,6, 4,5, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=10,0, 8,7 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 1,40 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-7.

(R)-1-(2-Фтор-5-метоксифенил)этан-1-амин гидрохлорид



С использованием условий, аналогичных описанным для синтеза промежуточного продукта I-70, 1-(2-фтор-5-метоксифенил)этанон (1 г, 5,94 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0,6 г, 4,95 ммоль) преобразовывали до (R)-1-(2-фтор-5-метоксифенил)этанамин гидрохлорида (0,226 г, выход 22%). Аналитическая хиральная SFC (колонка AD-H 4,6×250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 15/85 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 3,0 мл/мин, 40°C, 140 бар, УФ 220 нм): время удерживания = 1,90 мин (97% э.и.).

LC/MS (M+H): 170; время удерживания согласно LC: 0,50 мин (условия C);

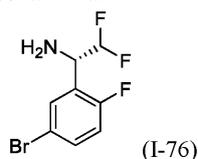
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,22 (дд, J=5,9, 3,1 Гц, 1H), 7,01 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,87-6,80 (м, 1H), 4,77 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Следующие промежуточные продукты синтезировали с использованием общей методики, описанной для получения промежуточных продуктов I-70 и I-76.

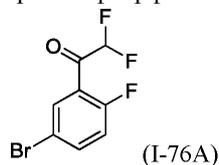
Промежут. продукт №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
I-72		158,0	0,463	B
I-73		176	0,542	B
I-74		175,0	0,358	B
I-75		234,9	0,697	B

Промежуточный продукт I-76.

(S)-1-(5-Бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин



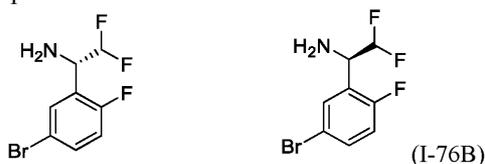
Промежуточный продукт I-76A. 1-(5-Бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтанон



К перемешанному раствору диизопропиламина (8,96 мл, 62,9 ммоль) в THF (190 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 2,5 М раствор BuLi (25,1 мл, 62,9 ммоль) в гексане. Полученный раствор перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, а затем охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям в течение 10 мин добавляли 1-бром-4-фторбензол (10 г, 57,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч. В течение 5 мин по каплям добавляли этил-2,2-дифторацетат (8,51 г, 68,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин и гасили добавлением 1 М HCl (100 мл). После разделения двух фаз, водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением желтого масла. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 120 г, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением 1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтанона (11 г, выход 73%);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,06 (дд,  $J=6,0, 2,6$  Гц, 1H), 7,76 (ддд,  $J=8,8, 4,5, 2,6$  Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J=10,2, 8,9$  Гц, 1H), 6,58-6,24 (м, 1H).

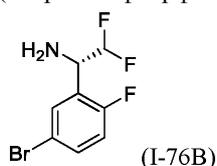
Промежуточный продукт I-76B. Смесь (S)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина и (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина



С использованием условий, аналогичных описанным для синтеза промежуточного продукта I-70, 1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтанон (5,7 г, 22,5 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,3 г, 18,8 ммоль) преобразовывали до смеси (S)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина и (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина (3:1, 4 г, выход 84%).

LC/MS (M+H): 254, 256; время удерживания согласно LC: 0,54 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-76B. (S)-1-(5-Бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин



Смесь (S)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина и (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина (промежуточный продукт I-76A, 4 г, 15,8 ммоль) разделяли методом препаративной SFC (колонка OJ-H 30 $\times$ 250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 10/90 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 180 мл/мин, 35 $^{\circ}\text{C}$ , 100 бар, УФ 220 нм). (S)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин представлял собой элюируемый первым энантиомер (2,25 г, выход 56%), а (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин представлял собой элюируемый вторым энантиомер (0,48 г, выход 11%).

Аналитические данные для (S)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина:

Хиральная аналитическая SFC (колонка OJ-H 4,6 $\times$ 250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 10/90 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 3 мл/мин, 40 $^{\circ}\text{C}$ , 140 бар, УФ 200-400 нм): время удерживания: 1,791 мин (>99% э.и.).

LC/MS (M+H): 254, 256; время удерживания согласно LC: 0,54 мин (условия C);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,62 (дд,  $J=6,3, 2,5$  Гц, 1H), 7,44 (ддд,  $J=8,7, 4,6, 2,6$  Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,03-5,70 (м, 1H), 4,48 (ддд,  $J=14,6, 9,4, 3,7$  Гц, 1H), 1,68 (ушир. с, 2H).

Аналитические данные для (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина:

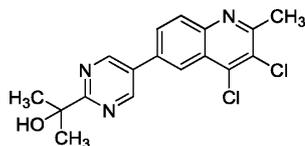
Хиральная аналитическая SFC (колонка OJ-H 4,6 $\times$ 250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 10/90 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 3 мл/мин, 40 $^{\circ}\text{C}$ , 140 бар, УФ 200-400 нм): время удерживания: 2,249 мин

(86% э.и.);

LC/MS (M+H): 254, 256; время удерживания согласно LC: 0,54 мин (условия С).

Промежуточный продукт I-77.

2-(5-(3,4-Дихлор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



(I-77)

Перемешанный раствор 2-(5-бромпиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,67 г, 7,70 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (2,35 г, 9,24 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,56 г, 0,69 ммоль) и ацетата калия (1,133 г, 11,55 ммоль) в диоксане (34,4 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку нагревали при 80°C в течение 4 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли промежуточный продукт I-68 (2 г, 6,87 ммоль) и 2 М водный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,59 мл, 17,2 ммоль). Цикл дегазирования повторяли, и нагревали герметизированную пробирку до 90°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2×20 мл) и сушили в условиях вакуума с получением 2-(5-(3,4-дихлор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,27 г). Два слоя фильтрата разделяли. EtOAc-слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением дополнительно 2-(5-(3,4-дихлор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (0,73 г). Общий выход составил 2 г (5,73 ммоль, выход 83%).

LC/MS (M+H): 348; время удерживания согласно LC: 0,98 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,08 (с, 2H), 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,68 (с, 6H).

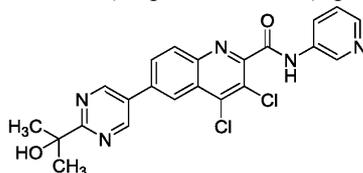
Промежуточные продукты, представленные в табл. 3, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения промежуточного продукта I-77.

Таблица 3

Промежут. продукт №	Структура	MS (M+1) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
I-78		366	1,01	С
I-79		352	0,96	С
I-80		406	0,98	С

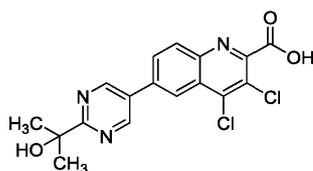
Промежуточный продукт I-81.

2-(5-(3,4-Дихлор-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



(I-81)

Промежуточный продукт I-81A. 3,4-Дихлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

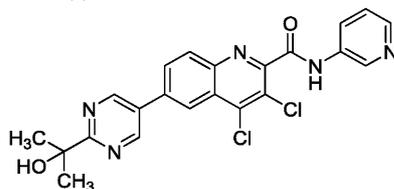


(I-81A)

К раствору промежуточного продукта I-80 (20 мг, 49 мкмоль) в MeOH (0,25 мл) добавляли 1 М водный раствор NaOH (0,25 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовали добавлением 1 М раствора HCl (0,25 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2 мл) и сушили в условиях вакуума с получением 3,4-дихлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-2-карбоновой кислоты (12,4 мг, выход 67%).

LC/MS (M+H): 378; время удерживания согласно LC: 0,75 мин (условия C).

Промежуточный продукт I-80B. 3,4-Дихлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-N-(пиридин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид



(I-80B)

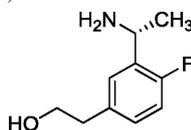
К суспензии 3,4-дихлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-2-карбоновой кислоты (12,4 мг, 33 мкмоль), пиридин-3-амин (7 мг, 74 мкмоль) и BOP (21 мг, 47 мкмоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли DIPEA (25 мкл, 0,143 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 40 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 3,4-дихлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-N-(пиридин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид (17,8 мг, выход 96%).

LC/MS (M+H): 454; время удерживания согласно LC: 0,69 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,84 (с, 1H), 9,12 (с, 2H), 8,37 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 8,03 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 1,70 (с, 6H).

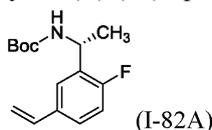
Промежуточный продукт I-82.

(R)-2-(3-(1-Аминоэтил)-4-фторфенил)этан-1-ол



(I-82)

Промежуточный продукт I-82A. трет-Бутил-(R)-(1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)карбамат



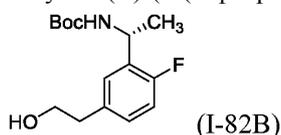
(I-82A)

Раствор гидрохлорида промежуточного продукта I-70 (600 мг, 2,357 ммоль), 2,4,6-тривинил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинанпиридиния (285 мг, 1,179 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (193 мг, 0,236 ммоль), твердого фосфата калия (1 г, 4,71 ммоль) и 2 М водного фосфата калия (1 мл, 2 ммоль) в диоксане (6 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли Boc<sub>2</sub>O (550 мг, 2,52 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь очищали методом ISCO (картридж с 80 г силикагеля, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением (R)-трет-бутил-(1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)карбамата (450,3 мг, выход 72%).

LC/MS (M-55): 210; время удерживания согласно LC: 1,01 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,30 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=5,4, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=10,4, 8,6 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=17,6, 10,9 Гц, 1H), 5,65 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,20 (д, J=10,9 Гц, 1H), 5,12-4,88 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,48-1,34 (м, 12H).

Промежуточный продукт I-82B. трет-Бутил-(R)-(1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)карбамат



(I-82B)

К раствору (R)-трет-бутил-(1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)карбамата (0,4054 г, 1,528 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли 1 М раствора комплекса  $\text{BH}_3\text{-THF}$  в THF (1,6 мл, 1,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 4 ч, добавляли 35 масс.%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,268 мл, 3,06 ммоль) и 1 М водный NaOH (6 мл, 6 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. После концентрирования в условиях пониженного давления, остаток очищали методом ISCO (2 картриджа с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-(R)-(1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)карбамата (0,24 г, выход 55%).

LC/MS (M+55): 228; время удерживания согласно LC: 0,84 мин (условия C).

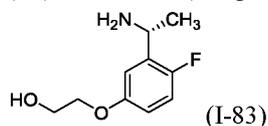
Промежуточный продукт I-82.

К раствору трет-бутил-(R)-(1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)фенил)этил)карбамата (0,24 г, 0,847 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) добавляли TFA (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный трифторацетат растворяли в MeOH (0,5 мл) и преобразовывали в свободное основание на ионообменном картридже (Phenomenex, Strata-X-C 33 и полимерный, сильный катионообменный, 1 г/12 мл Giga Tubes) с получением (R)-2-(3-(1-аминоэтил)-4-фторфенил)этан-1-ола (0,116 г, выход 75%).

LC/MS (M+H): 184; время удерживания согласно LC: 0,47 мин (условия C);

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,29-7,25 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,96 (дд, J=10,4, 8,3 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,86 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-83 (R)-2-(3-(1-аминоэтил)-4-фторфенокси)этан-1-ол



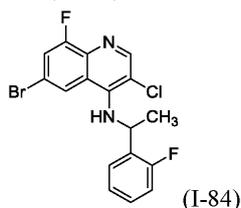
Раствор гидрохлорида промежуточного продукта I-70 (0,2 г, 0,786 ммоль), хлорида меди(II) (5,28 мг, 0,039 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,326 г, 2,357 ммоль) в этиленгликоле (0,786 мл, 14,09 ммоль) нагревали в герметизированном флаконе при 130°C в течение 20 ч. Неочищенное вещество разбавляли MeOH (9 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной обращенно-фазовой HPLC (условия C, 0-100% растворителя В в течение 10 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В) и преобразовывали в свободное основание на ионообменном картридже (Phenomenex, Strata-X-C 33 и полимерный, сильный катионообменный, 1 г/12 мл Giga Tubes) с получением (R)-2-(3-(1-аминоэтил)-4-фторфенокси)этан-1-ола (81,2 мг, выход 52%).

LC/MS (M+H): 200; время удерживания согласно LC: 0,46 мин (условия C);

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,00 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,73 (дт, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточный продукт I-84.

6-Бром-3-хлор-8-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин

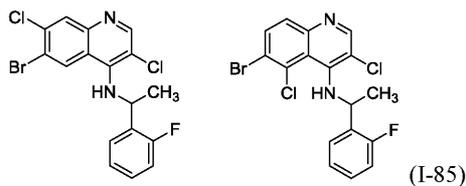


Промежуточный продукт I-84 получали, следуя методике, описанной для промежуточного продукта I-38, путем использования соответствующего бензиламина.

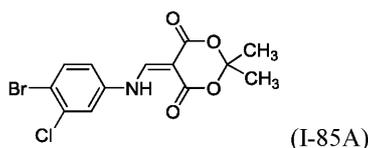
LC/MS (M+H): 397; время удерживания согласно LC: 0,92 мин (условия C аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-85.

Смесь 6-бром-3,7-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амина и 6-бром-3,5-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амина



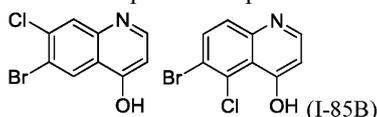
Промежуточный продукт I-85A. 5-(((4-Бром-3-хлорфенил)амино)метилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



Смесь 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (4,19 г, 29,1 ммоль) и триметил-ортоформиата (13,38 мл, 121 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 90 мин. Смесь охлаждали до 80°C. К смеси добавляли 4-бром-3-хлоранилин (5,0 г, 24,22 ммоль) и ацетонитрил (60 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3,5 ч. Смесь вливали в этиловый эфир (300 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в условиях высокого вакуума с получением 5-(((4-бром-3-хлорфенил)амино)метилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (6,01 г, 15,83 ммоль, 65,4%, не совсем белое твердое вещество).

LC/MS (M+H): 360; время удерживания согласно LC: 1,00 мин (условия C аналитической HPLC); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,22 (ушир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 1,68 (с, 6H).

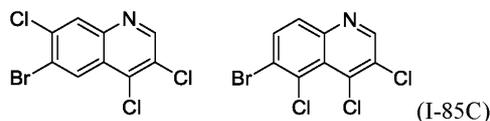
Промежуточный продукт I-85B. Смесь 6-бром-7-хлорхинолин-4-ола и 6-бром-5-хлорхинолин-4-ола



Смесь 5-(((4-бром-3-хлорфенил)амино)метилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (6,0 г, 16,64 ммоль) и Dowtherm A (50 мл) перемешивали при 245°C в течение 20 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли гексан (35 мл), и собирали твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество представляло собой смесь 6-бром-5-хлорхинолин-4-ола и 6-бром-7-хлорхинолин-4-ола (3,10 г, 5,70 ммоль, выход 34,2%) (45:55, согласно LC/MS) в виде коричневого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 260; время удерживания согласно LC: 0,67 и 0,71 мин (условия C аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-85C. Смесь 6-бром-3,4,7-трихлорхинолина и 6-бром-3,4,5-трихлорхинолина



Смесь 6-бром-5-хлорхинолин-4-ола и 6-бром-7-хлорхинолин-4-ола (1:1) (200 мг, 0,387 ммоль) и NCS (62,0 мг, 0,464 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и уксусной кислоте (2,000 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали ацетонитрилом и сушили в условиях высокого вакуума с получением неочищенной смеси 6-бром-3,5-дихлорхинолин-4-ола и 6-бром-3,7-дихлорхинолин-4-ола (1:1) в виде светло-коричневого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 292; время удерживания согласно LC: 0,76 и 0,79 мин (условия C аналитической HPLC).

Смесь 6-бром-3,5-дихлорхинолин-4-ола и 6-бром-3,7-дихлорхинолин-4-ола (1:1) и POCl<sub>3</sub> (0,721 мл, 7,74 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). DCM-слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель; градиент гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100). Белое твердое вещество представляло собой смесь 6-бром-3,4,5-трихлорхинолина и 6-бром-3,4,7-трихлорхинолина (1:1) (146 мг, 0,211 ммоль, выход 54,5%).

LC/MS (M+H): 310; время удерживания согласно LC: 1,13 и 1,27 мин (условия C аналитической HPLC).

Промежуточный продукт I-85.

Смесь 6-бром-3,4,5-трихлорхинолина и 6-бром-3,4,7-трихлорхинолина (1:1) (70 мг, 0,112 ммоль), 1-(2-фторфенил)этанамин (46,9 мг, 0,337 ммоль) и (1R)-(-)-камфор-10-сульфонової кислоти (13,05 мг, 0,056 ммоль) в DMA (0,100 мл) перемешивали при 130°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Методом LC/MS обнаруживали, что реакция не завершена. Смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч при 140°C. Добавляли дополнительную порцию 1-(2-фторфенил)этанамин (46,9 мг, 0,337 ммоль) и (1R)-(-)-камфор-10-сульфонової кислоти (13,05 мг, 0,056 ммоль) и перемешивали смесь при 140°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (условия A). Разделяли два пика.

Методом <sup>1</sup>H-ЯМР обнаруживали, что элюируемый первым пик представлял собой 6-бром-3,7-

дихлор-N-(1-(2-фторфенил)-этил)хинолин-4-амин (12 мг, 0,028 ммоль, выход 24,49%).

LC/MS (M+H): 413; время удерживания согласно LC: 0,97 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 2H), 5,72 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,87 (д, J=6,6 Гц, 3H).

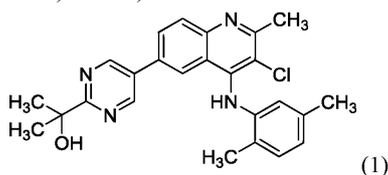
Элюируемый вторым пик представлял собой 6-бром-3,5-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (29 мг, 0,067 ммоль, выход 59,2%).

LC/MS (M+H): 413; время удерживания согласно LC: 1,03 мин (условия С аналитической HPLC);

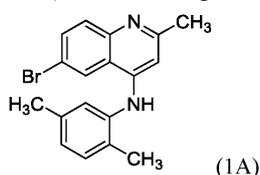
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,64 (с, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,16-7,00 (м, 2H), 5,83 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 1.

2-(5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 1А. 6-Бром-N-(2,5-диметилфенил)-2-метилхинолин-4-амин

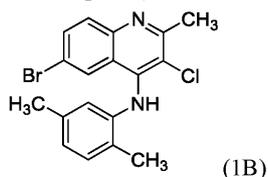


Смесь 6-бром-4-хлор-2-метилхинолина (0,1 г, 0,390 ммоль), (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (0,045 г, 0,195 ммоль) и 2,5-диметиланилина (0,2 мл, 1,601 ммоль) перемешивали при 140°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь распределяли между EtOAc (3 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 15 до 100% этилацетата в гексанах) получали 6-бром-N-(2,5-диметилфенил)-2-метилхинолин-4-амин (0,13 г, 0,381 ммоль, выход 98%).

LC/MS (M+H): 341, 343; время удерживания согласно LC: 0,95 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

Промежуточный продукт 1В. 6-Бром-3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-метилхинолин-4-амин



Раствор 6-бром-N-(2,5-диметилфенил)-2-метилхинолин-4-амина (106 мг, 0,311 ммоль) и N-хлорсукцинимид (41,5 мг, 0,311 ммоль) в безводном DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Путем флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 5 до 100% этилацетата в гексанах) получали неочищенную смесь, содержащую 6-бром-3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-метилхинолин-4-амин (20 мг), которую использовали в полученном виде на следующей стадии.

LC/MS (M+H): 375, 377; время удерживания согласно LC: 0,98 мин (условия В аналитической HPLC).

Пример 1.

Полученную выше смесь (20 мг), сложный пинаколовый эфир 2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиримидин-5-бороновой кислоты (16,87 мг, 0,064 ммоль) и 2 М водный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,5 мкл, 0,133 ммоль) смешивали с диоксаном (177 мкл). Барботировали азотом в течение 2 мин, после чего добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,52 мг, 7,99 мкмоль). Барботировали азотом дополнительно в течение 2 мин. Сосуд герметизировали и перемешивали смесь при 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин.

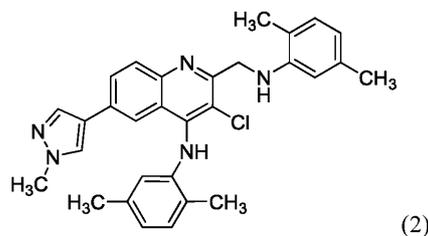
Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (8,6 мг).

LC/MS (M+H): 433; время удерживания согласно LC: 2,13 мин (условия А аналитической HPLC);

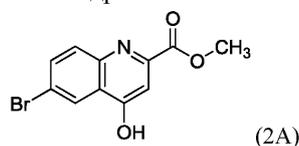
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 (ушир. с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,33 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

Пример 2.

3-Хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-амин



Промежуточный продукт 2А. 6-Бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат

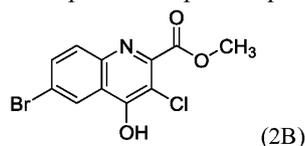


К перемешанному раствору 4-броманилина (6 г, 34,9 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли диметилацетилена дикарбоксилат (4,49 мл, 36,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли диметилацетилена дикарбоксилат (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в условиях пониженного давления для удаления MeOH. К остатку добавляли дифениловый эфир (10 мл, 63,0 ммоль). Смесь помещали на песчаную баню, которая была предварительно нагрета до 220°C. Смесь перемешивали при внутренней температуре 180°C в течение 1 ч, охлаждали, и добавляли гексаны (10 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали Et<sub>2</sub>O с получением метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,7 г, 2,481 ммоль, выход 7,11%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 282, 284; время удерживания согласно LC: 0,838 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,03 (с, 3H).

Промежуточный продукт 2В. Метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат

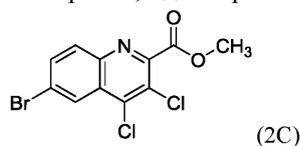


Суспензию метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,61 г, 2,162 ммоль) и N-хлорсукцинимид (0,303 г, 2,271 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) и уксусной кислоте (0,85 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали Et<sub>2</sub>O с получением метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,635 г, 2,006 ммоль, выход 93%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 316, 318; время удерживания согласно LC: 0,915 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H).

Промежуточный продукт 2С. Метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат



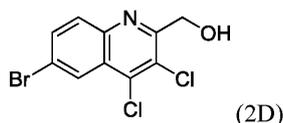
В колбу емкостью 25 мл добавляли метил-6-бром-3-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (0,63 г, 1,990 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток гасили добавлением льда (15 г), а затем подщелачивали добавлением концентрированного гидроксида аммония (5 мл). До-

бавляли EtOAc (5 мл) и гексаны (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, а затем смесью EtOAc и гексанов, с получением белого твердого вещества (339 мг). Фильтрат разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением белого твердого вещества (330 мг). Оба твердых вещества представляли собой метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат (0,669 г, 1,997 ммоль, выход 100%).

LC/MS (M+H): 334, 336, 338; время удерживания согласно LC: 1,370 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H).

Промежуточный продукт 2D. (6-Бром-3,4-дихлорхинолин-2-ил)метанол



Метил-6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-карбоксилат (150 мг, 0,448 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и DCM (0,5 мл). При 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (33,9 мг, 0,896 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ацетона. Добавляли воду (1 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) и EtOAc (2 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали водой (2×1 мл) и EtOAc (2×1 мл) с получением белого твердого вещества (84 мг). Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Твердый остаток растирали с метанолом с получением не совсем белого твердого вещества (39 мг). Оба твердых вещества представляли собой (6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-ил)метанол (123 мг, 0,401 ммоль, выход 89%).

LC/MS (M+H): 306, 308, 310; время удерживания согласно LC: 1,227 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 4,93 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,46 (т, J=4,6 Гц, 1H).

Пример 2.

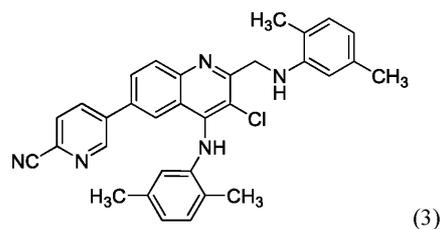
Смесь 2,5-диметиланилина (36,6 мкл, 0,293 ммоль), (6-бром-3,4-дихлорхинолин-2-ил)метанола (30 мг, 0,098 ммоль), (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (11,35 мг, 0,049 ммоль) и DMA (0,03 мл) перемешивали при 140°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем при комнатной температуре добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (24,40 мг, 0,117 ммоль), 2 М водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (244 мкл, 0,489 ммоль) и диоксан (326 мкл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 2 мин. Добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11,97 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь дополнительно барботировали азотом в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь энергично перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 65% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-хлор-N-(2,5-диметилфенил)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-амин (7,5 мг, 0,015 ммоль, выход 15%).

LC/MS (M+H): 496; время удерживания согласно LC: 2,227 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0 8,02 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,74 (ушир. с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 (с, 3H).

## Пример 3.

5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(((2,5-диметилфенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиколинитрил



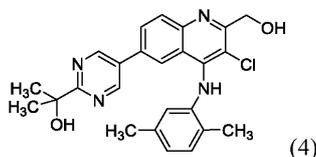
(3)

Пример 3 получали с использованием реакционных условий, использованных на конечной стадии получения примера 2.

LC/MS (M+H): 518; время удерживания согласно LC: 2,439 мин (условия А аналитической HPLC).

## Пример 4.

2-(5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



(4)

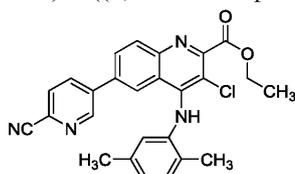
К смеси сложного pinaкoлoвoгo эфира 2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиримидин-5-бороновой кислоты (15,37 мг, 0,058 ммоль), (6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-ил)метанола (19 мг, 0,049 ммоль), 2 М водного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,6 мкл, 0,121 ммоль) в диоксане (162 мкл) добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (5,32 мг, 7,28 мкмоль). Барботировали азотом в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (8,3 мг, 0,018 ммоль, выход 37,7%).

LC/MS (M+H): 449; время удерживания согласно LC: 1,993 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 2H), 8,22 (д, J=9,7 Гц, 2H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,35 (ушир. с, 1H), 5,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,74 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).

## Пример 5.

Этил-3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат



(5)

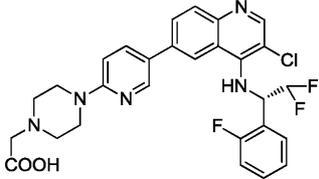
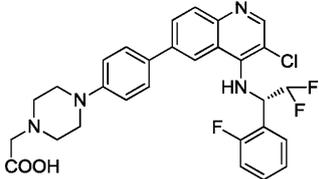
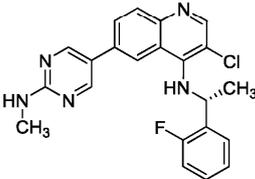
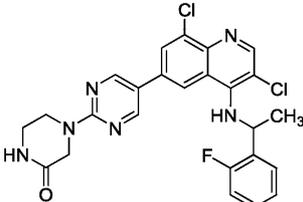
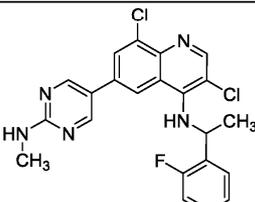
Сложный pinaкoлoвoй эфир 2-цианопиридин-5-бороновой кислоты (0,856 г, 3,72 ммоль), этил-6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат (промежуточный продукт I-1, 3,1 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,380 г, 0,465 ммоль) и 2 М водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,88 мл, 7,75 ммоль) смешивали с диоксаном (10,33 мл). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Добавляли EtOAc (10 мл). Органический раствор сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Путем флэш-хроматографии получали этил-3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат (1,24 г, 2,71 ммоль, выход 88%).

LC/MS (M+H): 457,2; время удерживания согласно LC: 2,292 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Следующие соединения получали способом, сходным с описанным для примера 5, из соответствующих бромсодержащих промежуточных продуктов и бороновых кислот/сложных эфиров.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
6		571	2,85	A
7		471	1,84	A
8		431	2,111	A
9		418	0,823	B
10 (±)		454,9	1,884	A
11		405,2	1,900	A
12 (±)		478,1	2,068	A
13		500,0	1,587	A
14		571,2	0,827	B

15		556,2	1,666	A
16		555,3	1,538	A
17		408,1	1,902	A
18 (±)		511,2	1,993	A
19 (±)		442,3	2,097	A

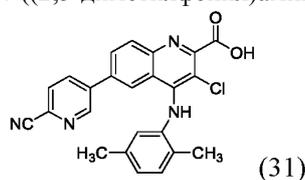
20 (±)		415,2	2,116	A
21 (±)		469,2	2,386	A
22 (±)		504,2	2,221	A
23 (±)		535,0	1,519	A
24 (±)		493,0	1,843	A

25 Изомер 1		521,2	0,747	B
26 Изомер 2		521,2	0,758	B
27 (±)		479,2	1,795	A
28 (±)		481,1	1,547	A
29		434,3	1,676	A
30		446,1	1,843	A

\* Колонка для хирального разделения и условия разделения: OJH (3×25 см, переупакованная, OJ324), 30% MeOH в CO<sub>2</sub>, 140 мл/мин, 40С, 100 бар BPR, 220 нм.

Пример 31.

3-Хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновая кислота



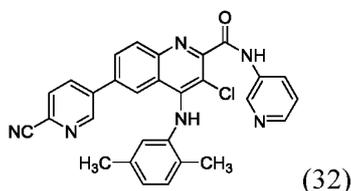
К перемешанному раствору этил-3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-хинолин-2-карбоксилата (пример 5, 100 мг, 0,219 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 30% водн. NaOH (88 мг, 0,657 ммоль). Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (2 мл) и гексаны (1 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали гексанами (1 мл). Водный слой подкисляли добавлением HOAc. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,105 ммоль, выход 47,9%) в виде желтого твердого вещества. Вещество (7 мг) очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 6,0 мг.

LC/MS (M+H): 429,0; время удерживания согласно LC: 1,299 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 32.

3-Хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-N-(пиридин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид



К перемешанной мутной смеси 3-хлор-6-(6-цианопиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)-хинолин-2-карбоновой кислоты (пример 31, 10 мг, 0,023 ммоль), 3-аминопиридина (8,78 мг, 0,093 ммоль) и безводного THF (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли ВОР (41,3 мг, 0,093 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 7,5 мг.

LC/MS (M+H): 505,2; время удерживания согласно LC: 2,004 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,33 (с, 1H), 9,06 (ушир. с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,47 (ушир. с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

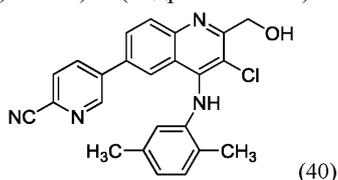
Следующие соединения получали способом, сходным с описанным в примере 32, из соответствующих промежуточных продуктов.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
33		442,3	1,804	A
34		455,9	1,815	A

35		504,3	2,316	A
36		505,0	1,986	A
37		523,0	1,649	A
38 (±)		597,3	1,884	A
39 (±)		549,3	1,653	A

Пример 40.

5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил



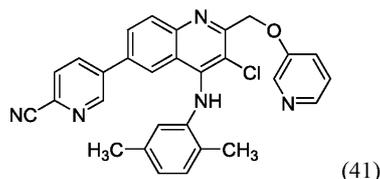
Этил-3-хлор-6-(6-циано-пиридин-3-ил)-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-карбоксилат (пример 5, 0,51 г, 1,116 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) и DCM (3 мл). При комнатной температуре добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,084 г, 2,232 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Дополнительно добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,084 г, 2,232 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч и при комнатной температуре в течение ночи. При 0°C добавляли ацетон (1 мл) для гашения реакционной смеси. Смесь концентрировали для удаления растворителей. Остаток смешивали водой (10 мл), EtOAc (20 мл) и карбонатом калия (0,5 г). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с метанолом с получением 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиколинонитрила (0,17 г, 0,410 ммоль, выход 36,7%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 415,2; время удерживания согласно LC: 0,893 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H), 8,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,20 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 41.

5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-((пиридин-3-илокси)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрил

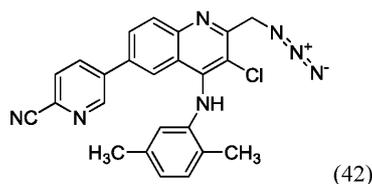


К раствору 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидрокси)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрилу (пример 40, 20 мг, 0,048 ммоль), 3-гидроксипиридину (5,50 мг, 0,058 ммоль) и трифенилфосфину (25,3 мг, 0,096 ммоль) в безводном THF (1 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,019 мл, 0,096 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 11,9 мг.

LC/MS (M+H): 491,9; время удерживания согласно LC: 2,167 мин (условия А аналитической HPLC); <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,66 (ушир. с, 1H), 8,50 (ушир. с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31-8,24 (м, 2H), 8,21-8,10 (м, 2H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,27-7,11 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,97 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,18 (с, 6H).

Пример 42.

5-(2-(Азидометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрил

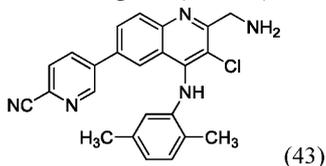


К перемешанному раствору 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидрокси)метил)хинолин-6-ил)пиколинонитрила (пример 40, 73 мг, 0,176 ммоль) в безводном THF (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,037 мл, 0,246 ммоль) и дифенилфосфорилиазид (0,053 мл, 0,246 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Путем концентрирования и флэш-хроматографии получали 5-(2-(азидометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрил (30 мг, 0,065 ммоль, выход 36,8%) в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 440,2; время удерживания согласно LC: 1,107 мин (условия В аналитической HPLC); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,26 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,78 (ушир. с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Пример 43.

5-(2-(Аминометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрил



Раствор 5-(2-(азидометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрила (пример 42, 30 мг, 0,068 ммоль) и трифенилфосфина (пример 42, 26,8 мг, 0,102 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления THF и воды. Остаток растирали с некоторым количеством метанола с получением 5-(2-(аминометил)-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиколинонитрила (18 мг, 0,043 ммоль, выход 63,8%). Некоторую часть продукта затем очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили пу-

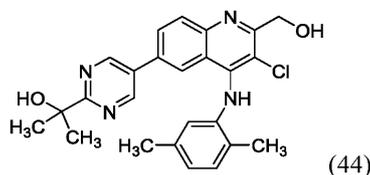
тем центробежного упаривания.

LC/MS (M+H): 414,2; время удерживания согласно LC: 1,65 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,39 (ушир. с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 44.

2-(5-(3-Хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



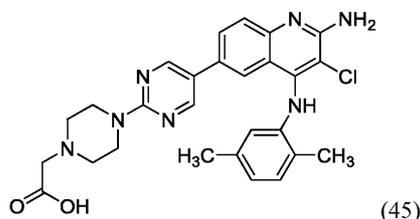
К смеси сложного pinaкoлoвoгo эфира 2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиримидин-5-бороновой кислоты (15,37 мг, 0,058 ммоль), (6-бром-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-2-ил)метанола (промежуточный продукт I-2, 19 мг, 0,049 ммоль), 2 М водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,6 мкл, 0,121 ммоль), диоксана (162 мкл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (5,32 мг, 7,28 мкмоль) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 2-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (8,3 мг, 0,018 ммоль, выход 37,7%, чистота 99%).

LC/MS (M+H): 449; время удерживания согласно LC: 1,99 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 2H), 8,22 (д, J=9,7 Гц, 2H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,35 (ушир. с, 1H), 5,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,74 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).

Пример 45.

2-(4-(5-(2-Амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота



6-Бром-3-хлор-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамин (промежуточный продукт I-4, 40 мг, 0,106 ммоль), (2-(4-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (156 мг, 0,265 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17,34 мг, 0,021 ммоль) и 2 М водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 мкл, 0,372 ммоль) смешивали с диоксаном (354 мкл). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин. Сосуд герметизировали. Смесь энергично перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с метанолом (1 мл), добавляли 30% водный NaOH (150 мг, 1,125 ммоль), и нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 21,2 мг.

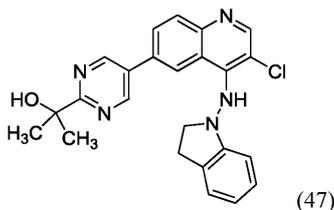
LC/MS (M+H): 518,3; время удерживания согласно LC: 1,318 мин (условия А аналитической HPLC).

Следующее соединение получали сходным путем.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
46 (±)		536,3	1,312	A

Пример 47.

2-(5-(3-Хлор-4-(индолин-1-иламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Смесь индолин-1-амина гидрохлорида (22,98 мг, 0,135 ммоль), 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт I-45, 15 мг, 0,045 ммоль), DBU (0,014 мл, 0,090 ммоль) и безводного DMA (0,05 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 1 ч и при 100°C в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 2-(5-(3-хлор-4-(индолин-1-иламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (6,9 мг, 0,015 ммоль; выход 34,5%, чистота 97%) LC/MS (M+H): 432; время удерживания согласно LC: 2,01 мин (условия А аналитической HPLC).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, 2H), 9,08 (ушир. с, 1H), 8,72 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,73 (ушир. с, 2H), 3,00 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,51 (с, 6H).

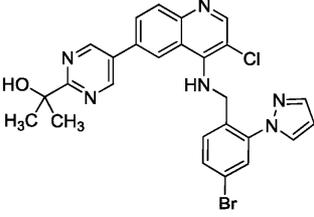
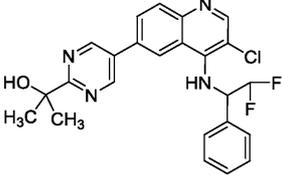
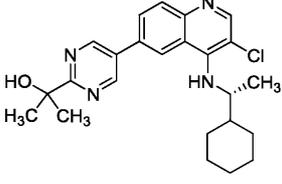
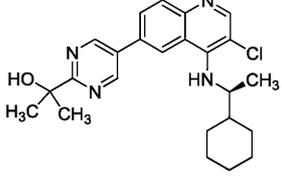
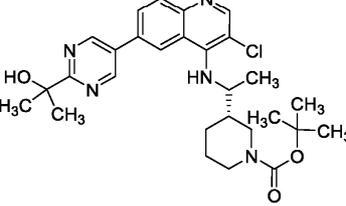
Следующие соединения получали способом, сходным с описанным для примера 47.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
48 (±)		446,3	2,069	A
49 (±)		481,3	1,890	A
50 (±)		410,9	2,314	A

51 (±)		447,9	2,087	A
52 (±)		434,2	1,892	A
53		471,9	1,852	A

Следующие аналоги получали в соответствии с общим способом, описанным для промежуточного продукта 1A или промежуточного продукта 126A, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт I-45.

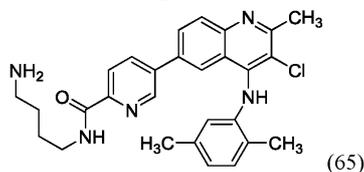
Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
54		420,3	1,889	A
55 (±)		472,9	1,930	A
55a Изомер 2		473,2	0,953	B

56		548,9	2,104	A
57 (±)		455,2	2,014	A
58		425,3	2,457	A
59		425,0	2,456	A
60 (смесь диастерео- изомеров)		526,3	2,184	A

61 (смесь диастерео-изомеров)		526,1	0,958	B
62 (±)		454,2	1,994	A
63		479,9	2,154	A
64 (±)		530,0	2,307	A

Пример 65.

N-(4-Аминобутил)-5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколинамид



К перемешанному раствору 5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколиновой кислоты (пример 9, 70 мг, 0,168 ммоль), трет-бутил-н-(4-аминобутил)карбамата (0,064 мл, 0,335 ммоль), DIEA (0,117 мл, 0,670 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли ВОР (148 мг, 0,335 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Для гашения реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем флэш-хроматографии получали трет-бутил-(4-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколинамидо)бутил)карбамат (75 мг, 0,128 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества.

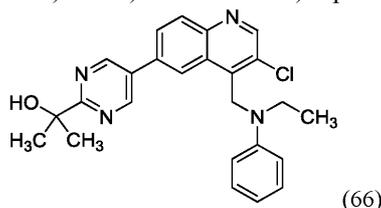
Смесь трет-бутил-(4-(5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколинамидо)бутил)карбамата (72 мг, 0,122 ммоль) и TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли DCE (1 мл), и удаляли растворители в условиях вакуума. Остаток растворяли в MeOH. Добавляли 1н. водный раствор HCl (0,245 мл, 0,245 ммоль). Путем лиофилизации N-(4-аминобутил)-5-(3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиколинамида дигидрохлорид (88 мг, 0,124 ммоль), в виде твердого вещества.

LC/MS (M+H): 488,2; время удерживания согласно LC: 0,757 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, J=4,0, 2,3 Гц, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,00 (ушир. с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,79-1,70 (м, 4H).

Пример 66.

2-(5-(3-Хлор-4-((этил(фенил)амино)метил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



(66)

К перемешанной смеси 2-(5-(3-хлор-4-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт I-6, 20 мг, 0,061 ммоль) и  $\text{Ph}_3\text{P}$  (22,27 мг, 0,085 ммоль) и NBS (14,03 мг, 0,079 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляли безводный  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. При  $0^\circ\text{C}$  добавляли N-этиланилин (0,076 мл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18,  $19 \times 200$  мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-100% В в течение 15 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 10,6 мг.

LC/MS (M+H): 432,9; время удерживания согласно LC: 2,274 мин (условия А аналитической HPLC);

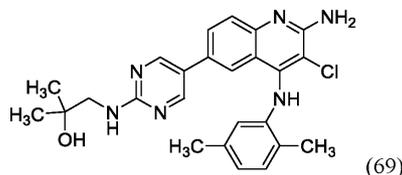
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,99 (с, 2H), 8,94 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,22 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,02 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,26 (ушир. с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,24-3,18 (м, 2H), 1,51 (с, 6H), 0,93 (т,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Следующие аналоги получали с использованием экспериментальной методики, описанной для примера 66.

Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
67		437,0	2,184	A
68		451,1	2,374	A

Пример 69.

1-(5-(2-Амино-3-хлор-4-((2,5-диметилфенил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



(69)

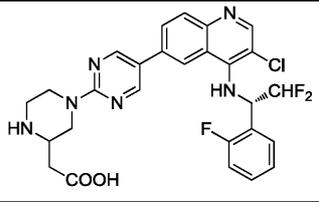
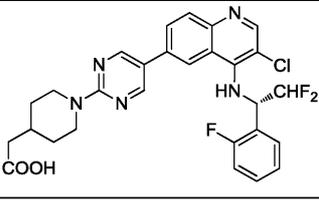
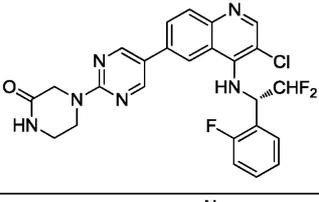
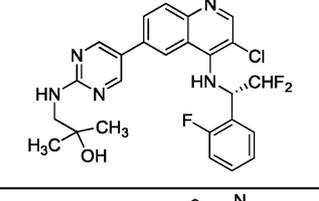
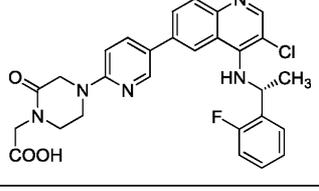
Смесь 3-хлор-6-(2-хлорпиримидин-5-ил)-N4-(2,5-диметилфенил)хинолин-2,4-диамина (промежуточный продукт I-8, 12 мг, 0,029 ммоль), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (26,1 мг, 0,292 ммоль) и безводного DMA (0,05 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18,  $19 \times 200$  мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 15,9 мг.

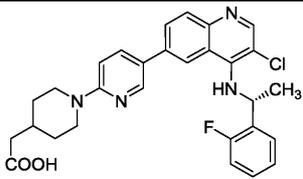
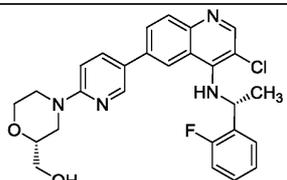
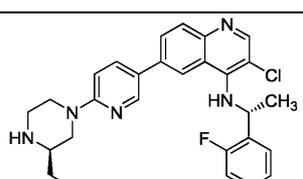
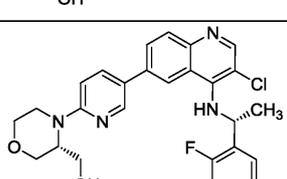
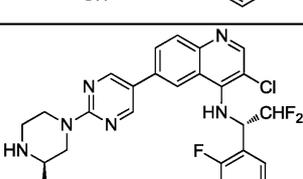
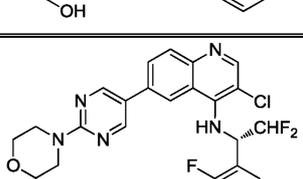
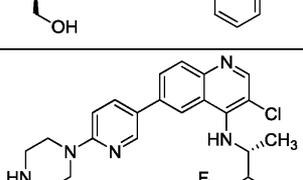
LC/MS (M+H): 462,9; время удерживания согласно LC: 1,692 мин (условия А аналитической HPLC);  
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (ушир. с, 1H), 8,45 (ушир. с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (т, J=6,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,32 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,10 (с, 6H).

Следующие аналоги синтезировали способом, сходным с описанным для примера 69.

Таблица 4

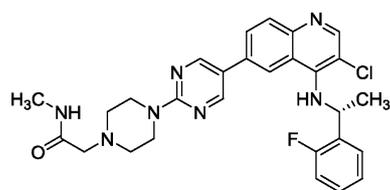
Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
70		435,0	1,489	A
71		465,1	1,371	A
72		473,8	1,565	A
73 (±)		435,3	1,456	A
74		542,8	1,486	A
75		557,1	1,499	A
76		571,3	1,427	A

77 (смесь диастерео-изомеров)		557,4	1,457	A
78		556,2	1,814	A
79		513,3	1,744	A
80		501,9	1,858	A
81		534,4	1,454	A

82		519,2	1,738	A
83		492,9	2,057	A
84		492,2	1,681	A
85		493,1	2,011	A
86		529,2	1,770	A
87		529,9	1,895	A
88		462,3	1,587	A

Пример 89.

(R)-2-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамид



(89)

Смесь (R)-этил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (пример 224, 20 мг, 0,036 ммоль), 1 М водного NaOH (0,109 мл, 0,109 ммоль) и MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали добавлением сухого льда, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением твердого вещества (аналитические данные см. пример 285). Твердое вещество смешивали с метиламина гидрохлоридом (24,59 мг, 0,364 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл). При комнатной температуре добавляли ВОР (32,2 мг, 0,073 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенное вещество

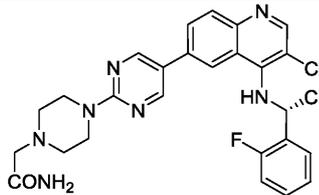
очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 9,7 мг.

LC/MS (M+H): 534,0; время удерживания согласно LC: 2,087 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (с, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,82-5,72 (м, 1H), 3,87 (ушир. с, 4H), 2,99 (ушир. с, 2H), 2,64 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H).

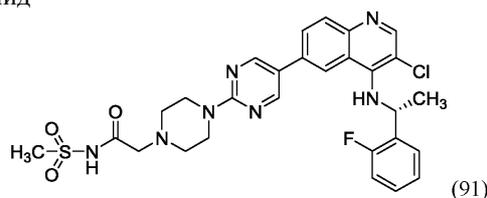
Четыре протона маскировались пиками растворителя.

Следующий аналог получали сходным путем.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
90		519,9	1,880	А

Пример 91.

(R)-2-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид

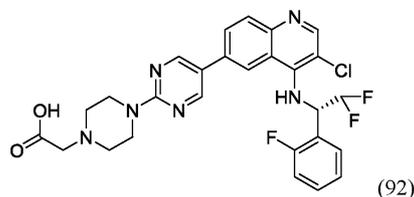


К перемешанному раствору метансульфонамида (5,48 мг, 0,058 ммоль), (R)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (пример 285, 15 мг, 0,029 ммоль) и DMAP (10,55 мг, 0,086 ммоль) в безводном DMF (0,3 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (8,28 мг, 0,043 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 11,3 мг.

LC/MS (M+H): 598,2; время удерживания согласно LC: 1,575 мин (условия А аналитической HPLC).

Пример 92.

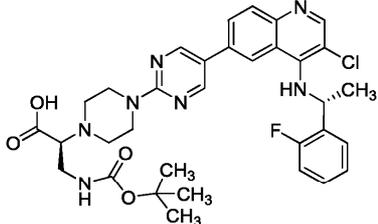
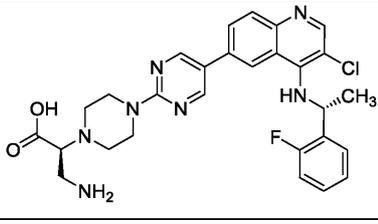
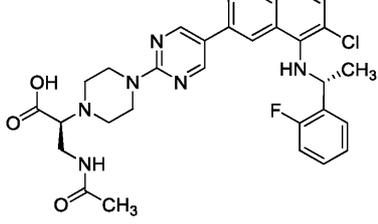
(S)-2-(4-(5-(3-Хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота



К перемешанному раствору (S)-метил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (пример 14, 89 мг, 0,156 ммоль) в MeOH (3 мл) и THF (1,5 мл) добавляли 1 М водный NaOH (468 мкл, 0,468 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители удаляли в условиях вакуума. Остаток смешивали с водой (3 мл), AcOH (200 мкл, 3,49 ммоль), метанолом (0,5 мл) и Et<sub>2</sub>O (2 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали водой (3×0,5 мл), эфиром (3×0,5 мл) и сушили с получением (S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (82 мг, 0,143 ммоль, выход 92%).

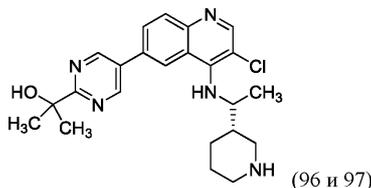
LC/MS (M+H): 557,1; время удерживания согласно LC: 0,798 мин (условия В аналитической HPLC).

Следующие аналоги получали с использованием протокола, сходного с описанным для примера 92.

Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
93		650,1	1,820	A
94		550,3	1,602	A
95		592,2	1,549	A

Примеры 96 и 97.

2-(5-(3-хлор-4-((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



К раствору (S)-трет-бутил-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 60, 260 мг, 0,494 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли DCE (4 мл) и концентрировали смесь в условиях пониженного давления. Проводили препаративную HPLC (колонка Luna 5u 30x100 мм (AXIA); градиент от 5% до 100% растворителя В в течение 10 мин; скорость потока 40 мл/мин; растворитель А: 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0,1% TFA; растворитель В: 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0,1% TFA), концентрировали, подщелачивали добавлением  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , экстрагировали EtOAc и концентрировали в условиях пониженного давления с получением пика 1 (63 мг; пример 96) и пика 2 (138 мг; пример 97).

Аналитические данные для примера 96: LC/MS (M+H): 426,2; время удерживания согласно LC: 0,710 мин (условия В аналитической HPLC);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9,19 (с, 2H), 8,51 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 4,35 (квint, J=6,7 Гц, 1H), 3,10 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,95 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,53-2,38 (м, 2H), 2,04 (ушир. с, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,54-1,41 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,19 (м, 1H).

Аналитические данные для примера 97: LC/MS (M+H): 426,1; время удерживания согласно LC: 0,708 мин (условия В аналитической HPLC);

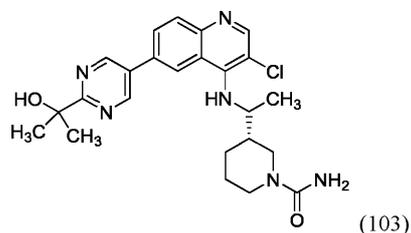
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9,23-9,15 (м, 2H), 8,52 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,51-8,48 (м, 1H), 8,12-7,99 (м, 2H), 4,30 (квint, J=6,8 Гц, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,99 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,52 (тд, J=12,3, 2,8 Гц, 1H), 2,42 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,58-1,44 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,19 (м, 1H).

Следующие аналоги получали из соответствующих Вос-защищенных соединений с использованием условий, описанных для примеров 96, 97.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
98 (смесь диастерео-изомеров)		426,1	0,682	В
99		564,1	1,821	А
100		436,2	1,562	А
101		492,3	0,758	В
102		432,3	2,126	А

Пример 103.

(S)-3-((S)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-карбоксамид



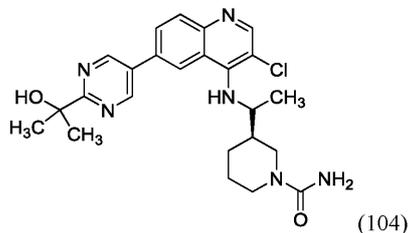
К перемешанному раствору 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 97, 8 мг, 0,019 ммоль) и AcOH (6,45 мкл, 0,113 ммоль) в безводном DMF (0,2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли цианат натрия (7,33 мг, 0,113 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в герметизированном флаконе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 6,7 мг.

LC/MS (M+H): 469; время удерживания согласно LC: 1,397 мин (условия А аналитической HPLC);

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,30 (с, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,30 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,79 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,37 (т,  $J=12,2$  Гц, 1H), 1,85 (ушир. с, 1H), 1,79-1,68 (м, 1H), 1,62 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,34-1,09 (м, 5H).

Пример 104.

(R)-3-((R)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-карбоксамид

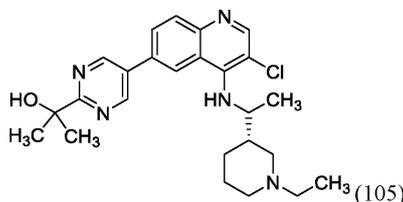


Пример 104 синтезировали способом, сходным с описанным для примера 103, используя в качестве исходного вещества пример 98. Это соединение было гомохиральным. Абсолютную стереохимию метильной группы на атоме углерода, связанном с NH, не определяли.

LC/MS (M+H): 469,0; время удерживания согласно LC: 1,116 мин (условия А аналитической HPLC).

Пример 105.

2-(5-(3-Хлор-4-(((S)-1-((S)-1-этилпиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

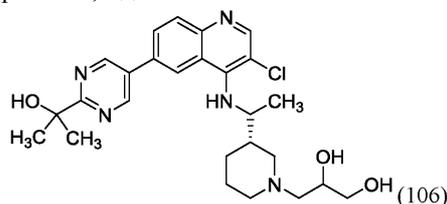


К перемешанной смеси 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 97, 9 мг, 0,021 ммоль) и ацетальдегида (2,387 мкл, 0,042 ммоль) в DCE (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,96 мг, 0,042 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 4,6 мг.

LC/MS (M+H): 453,9; время удерживания согласно LC: 1,163 мин (условия А аналитической HPLC).

Пример 106.

3-((S)-3-((S)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол



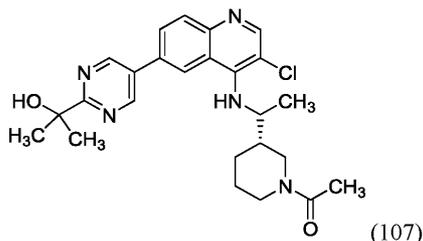
Смесь 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)-пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 97, 9 мг, 0,021 ммоль), 3-хлор-1,2-пропандиола (2,65 мкл, 0,032 ммоль), 100% этанола (0,5 мл) и DIEA (0,011 мл, 0,063 ммоль) перемешивали при 80°C в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 6,5 мг.

LC/MS (M+H): 500,3; время удерживания согласно LC: 1,077 мин (условия А аналитической HPLC).

Полученное соединение представляло собой смесь диастереоизомеров.

Пример 107.

1-((S)-3-((S)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-пиперидин-1-ил)этанон



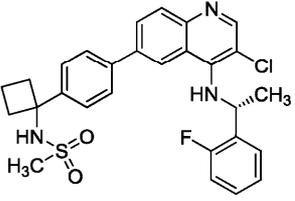
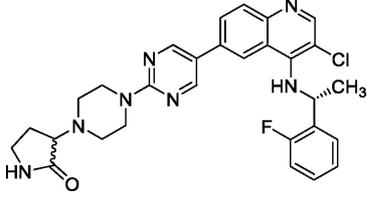
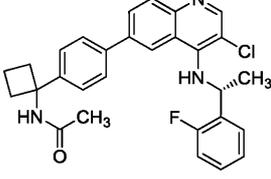
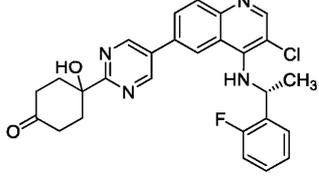
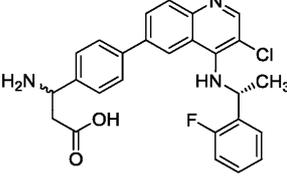
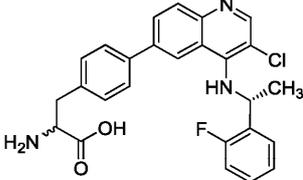
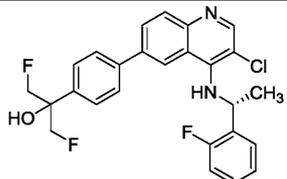
Смесь 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 97, 9 мг, 0,021 ммоль),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2,99 мкл, 0,032 ммоль), безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) и DIEA (0,011 мл, 0,063 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 7,8 мг.

LC/MS (M+H): 468; время удерживания согласно LC: 1,521 мин (условия А аналитической HPLC).

Следующие N-ацетилсодержащие аналоги получали в соответствии с общей методикой, раскрытой в примере 107.

Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
108 (гомохиральное соединение)		468,0	1,591	A
109		606,0	2,056	A
110		448,2	1,952	A

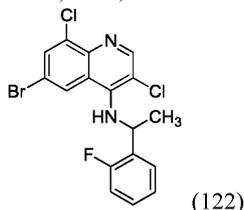
Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой, использованной при получении промежуточного продукта I-8, с использованием арилбромидных или гетероарилбромидных промежуточных продуктов.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
111		524,3	2,310	A
112 (смесь диастерео-изомеров)		546,1	0,775	B
113		488,1	2,191	A
114		491,1	1,947	A
115 (смесь диастерео-изомеров)		464,2	1,493	A
116 (смесь диастерео-изомеров)		464,1	1,516	A
117		473,1	2,030	A

118		446,1	2,322	A
119 (смесь диастерео-изомеров)		462,0	1,656	A
120		463,3	2,233	A
121 (смесь диастерео-изомеров)		479,1	1,911	A

Пример 122.

(±)-6-Бром-3,8-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин



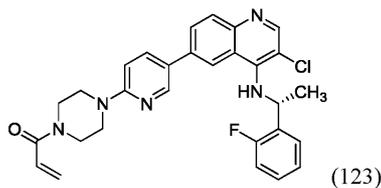
К перемешанному раствору 6-бром-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амина (промежуточный продукт I-57, 3 г, 8,69 ммоль) в безводном DMF (10 мл) при 0°C порциями добавляли N-хлорсукцинимид (1,160 г, 8,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли N-хлор-сукцинимид (1,160 г, 8,69 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли N-хлорсукцинимид (1,160 г, 8,69 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток и концентрировали для удаления некоторого количества DMF. Добавляли 1 М NaOH и экстрагировали смесь Et<sub>2</sub>O. Объединенные Et<sub>2</sub>O-экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Путем очистки методом флэш-хроматографии и расстирания твердого вещества с Et<sub>2</sub>O получали 6-бром-3,8-дихлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (0,8 г, 1,546 ммоль, выход 17,78%).

LC/MS (M+H): 414,9; время удерживания согласно LC: 1,325 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (с, 1H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 2H), 5,34-5,20 (м, 1H), 5,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,69 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 123.

(R)-1-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



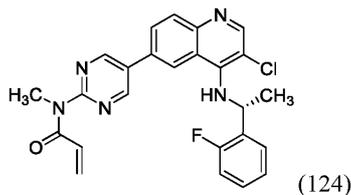
К перемешанному раствору (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амина (пример 88, 10 мг, 0,022 ммоль) и DIEA (10 мкл, 0,057 ммоль) в безводном THF (0,5 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (1,924 мкл, 0,024 ммоль). Смесь перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток смешивали с DCM, подщелачивали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали (R)-1-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (10 мг, 0,019 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

LC/MS (M+H): 516,0; время удерживания согласно LC: 0,807 мин (условия В аналитической HPLC);  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,17-7,02 (м, 2H), 6,73-6,58 (м, 2H), 6,36 (дд, J=16,8, 1,9 Гц, 1H), 5,80-5,73 (м, 1H), 5,46-5,35 (м, 1H), 5,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,94-3,60 (м, 8H), 1,70 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 124.

(R)-N-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-N-метилакриламид

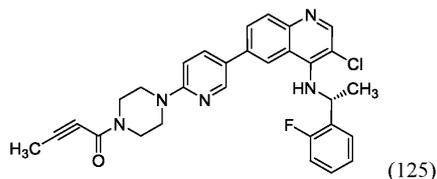


Соединение синтезировали способом, сходным с описанным для примера 123, используя в качестве исходного вещества пример 17.

LC/MS (M+H): 462,1; время удерживания согласно LC: 0,93 мин (условия В аналитической HPLC).

Пример 125.

(R)-1-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он



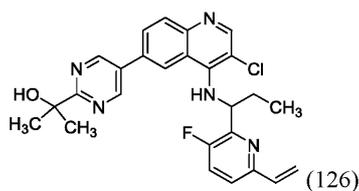
Смесь (R)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин (пример 88, 10 мг, 0,022 ммоль), бут-2-иновой кислоты (2,184 мг, 0,026 ммоль), ВОР (11,49 мг, 0,026 ммоль), DIEA (0,019 мл, 0,108 ммоль) и DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 22 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 8,4 мг.

LC/MS (M+H): 528,3; время удерживания согласно LC: 2,23 мин (условия А аналитической HPLC);

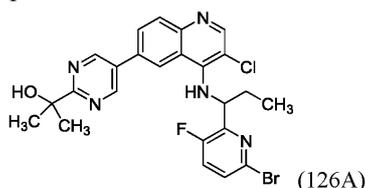
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,64 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,75-5,66 (м, 1H), 3,80 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,68 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 126.

(±)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 126A. 2-(5-(4-((1-(6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)пропил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

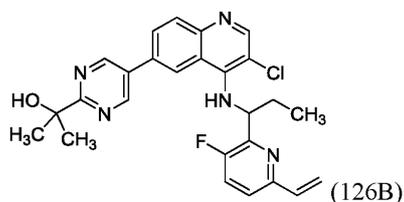


Смесь 1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-1-амина (промежуточный продукт I-75, 201 мг, 0,862 ммоль), 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт I-45, 96 мг, 0,287 ммоль), безводного NMP (0,2 мл) и (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты (33,4 мг, 0,144 ммоль) перемешивали при 140°C в атмосфере азота в течение 70 мин. Смесь охлаждали и растворяли в DCM, и добавляли немного MeOH и DBU (0,065 мл, 0,431 ммоль). Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, элюирование градиентом от 10 до 100% этилацетата в гексанах) получали 2-(5-(4-((1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (137 мг, 0,258 ммоль, выход 90%).

LC/MS (M+H): 530,0; время удерживания согласно LC: 2,307 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 2H), 8,84 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,55 (с, 6H), 1,02 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 126B. 2-(5-(3-Хлор-4-((1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)амино)-хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Смесь сложного пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,083 мл, 0,490 ммоль), 2-(5-(4-((1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (0,13 г, 0,245 ммоль), карбоната калия (2 М, 0,306 мл, 0,612 ммоль) и комплекса дихлорида 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) и дихлорметана (0,020 г, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин, и нагревали содержимое при 100°C в течение 2 ч. Путем очистки методом обращенно-фазовой HPLC (Phen Luna 5u 30×100 мм (Axia); градиент от 20 до 100% растворителя В в течение 9 мин; растворитель А: 10% MeOH: 90% H<sub>2</sub>O: 0,1% TFA; растворитель В: 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA), концентрирования, нейтрализации добавлением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагирования EtOAc получали 2-(5-(3-хлор-4-((1-(3-фтор-6-винилпиридин-2-ил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (33 мг, 0,067 ммоль, выход 27,3%).

LC/MS (M+H): 478,1; время удерживания согласно LC: 0,963 мин (условия В аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,04 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 6,81 (дд, J=17,4, 10,8 Гц, 1H), 6,49 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,24-6,16 (м, 1H), 5,66-5,56 (м, 1H), 5,46 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 2,18-1,98 (м, 2H), 1,69 (с, 6H), 0,92-0,83 (м, 3H).

Используя в качестве исходного вещества пример 126, пример 127 получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 397.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
127 (±)		511,9	1,638	А

Используя в качестве исходного вещества пример 127, следующее соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 407.

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
128 (±)		496,1	0,823	В

Используя в качестве исходного вещества пример 128, следующий пример получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 416.

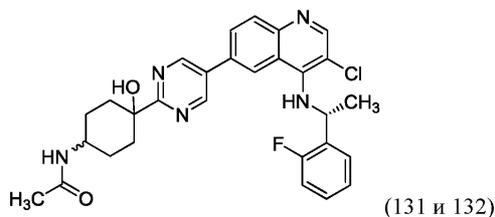
Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
129 (±)		495,1	0,795	В

Используя в качестве исходного вещества пример 127, следующий пример получали в соответствии с общими методиками, использованными для получения промежуточного примера 407А и примера 431.

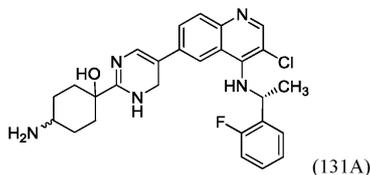
Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
130 (±)		482,1	1,766	А

Примеры 131 и 132.

(R)-N-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидроксициклогексил)ацетамид



Промежуточный продукт 131А. (R)-4-Амино-1-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)циклогексанол



К перемешанному раствору ацетата аммония (204 мг, 2,65 ммоль) и (R)-4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)-4-гидрокси-циклогексанона (пример 114, 65 мг, 0,132 ммоль) в метаноле (5 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при комнатной температуре добавляли цианборгидрид натрия (41,6 мг, 0,662 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч, смесь концентрировали в условиях вакуума, и смешивали остаток  $\text{EtOAc}$  (2 мл) и водой (4 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические растворы концентрировали. Остаток смешивали  $\text{EtOAc}$  (1 мл) и THF (1 мл) и подкисляли добавлением 1 М водного раствора HCl. Затем добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  для подщелачивания смеси. Затем смесь сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-4-амино-1-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)циклогексанола (70 мг, 0,142 ммоль) в виде твердого вещества.

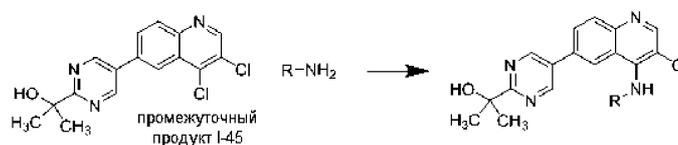
LC/MS (M+H): 493,9; время удерживания согласно LC: 0,727 мин (условия В аналитической HPLC).

Примеры 131 и 132.

(R)-4-Амино-1-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)циклогексанол (10 мг, 0,020 ммоль) смешивали с безводным  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) и DIEA (0,053 мл, 0,304 ммоль). При комнатной температуре добавляли уксусный ангидрид (2,87 мкл, 0,030 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (4,60 мг, 0,020 ммоль) и ацетонитрил (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Разделяли два продукта. Выход продуктов составил 2,0 мг (пример 131) и 1,5 мг (пример 132). Аналитические данные для примера 131: LC/MS (M+H): 534,4; время удерживания согласно LC: 1,789 мин (условия А аналитической HPLC).

Аналитические данные для примера 132: LC/MS (M+H): 534,4; время удерживания согласно LC: 1,762 мин (условия А аналитической HPLC).

Соединения, представленные в табл. 5, синтезировали с использованием общей методики, описанной ниже.



В реакционный сосуд добавляли амин (0,090 ммоль), а затем карбонат цезия (0,045 ммоль) и 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (промежуточный продукт I-45, 15 мг, 0,045 ммоль) в DMA (200 мкл). Реакционную смесь дегазировали, продували  $\text{N}_2$  и перемешивали при 140°C в течение 2 ч. После завершения преобразования, обнаруживаемого согласно LC/MS, реакционную смесь разбавляли DMF (1,8 мл), фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (условия А) с получением целевого продукта.

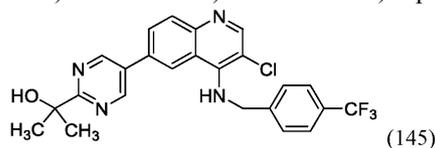
Таблица 5

Прим. №	Структура	MS ( $\text{M}^+$ ) получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
133 (±)		422,9	2,02	D
134 (±)		464,9	1,82	E
135 (±)		399,1	1,45	E
136		504,0	1,35	E
137 (±)		517,0	1,64	E

138 (±)		514,0	1,68	D
139 (±)		413,9	2,42	D
140 (±)		425,0	1,68	E
141 (±)		500,1		E
142 (±)		521,0	1,92	E
143 (±)		525,1	2,03	D
144 (±)		472,3	1,31	D

Пример 145.

2-(5-(3-Хлор-4-(4-(трифторметил)бензиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



2-(5-(3-Хлор-4-(4-(трифторметил)бензиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали из промежуточного продукта I-45 и (4-(трифторметил)-фенил)метанамина с использованием методики описанной для примера 316.

LC/MS  $m/z$  473,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,77 мин (условия C).

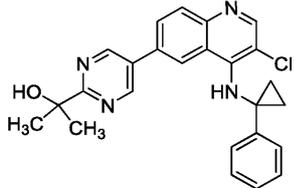
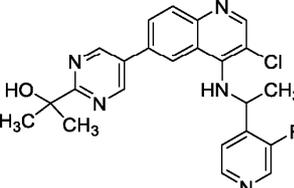
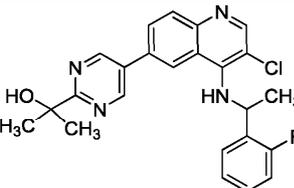
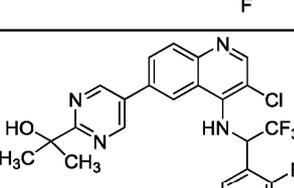
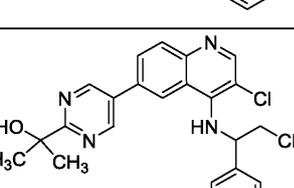
Примеры, представленные в табл. 6, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 145.

Таблица 6

Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
146		473,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C
147 (±)		487,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
148		471,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C
149 (±)		447,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
150 (±)		487,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,80	C

151 (±)		487,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
152 (±)		437,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,74	C
153 (±)		453,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C
154		419,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
155 (±)		437,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C

156 (±)		421,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
157 (±)		437,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C
158		449,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
159 (±)		435,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C
160 (±)		455,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C

161		431,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C
162 (±)		438,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,62	C
163 (±)		455,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C
164 (±)		491,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,92	C
165 (±)		487,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C

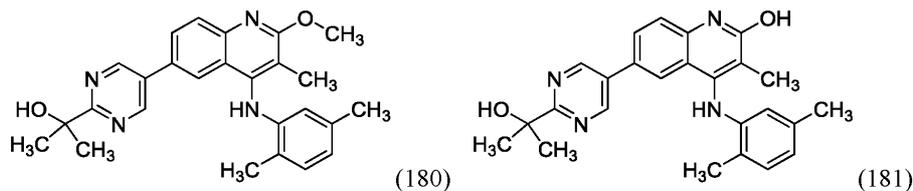
166 (±)		418,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,57	C
167 (±)		467,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
168 (±)		487,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
169 (±)		505,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,81	C
170 (±)		436,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C

171 (±)		438,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,69	C
172 (±)		424,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C
173 (±)		418,9 (M+H) <sup>+</sup>	0,65	C
174 (±)		408,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,69	C
175 (±)		418,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C
176 (±)		418,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,57	C

177 (±)		419,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,69	C
178 (±)		433,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
179 (±)		408,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,68	C

Примеры 180 и 181.

2-(5-(4-(2,5-Диметилфениламино)-2-метокси-3-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (180) и 4-((2,5-диметилфенил)амино)-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метилхинолин-2-ол (181)



Смесь 2,5-диметиланилина (7,8 мг, 0,064 ммоль, 1,1 экв.), промежуточного продукта I-46 (20 мг, 0,058 ммоль) и трет-бутоксид натрия (14,0 мг, 0,145 ммоль, 2,5 экв.) в безводном диоксане (0,2 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. К смеси добавляли бис-(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (3,0 мг, 5,8 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин и перемешивали при 130°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В).

Аналитические данные для основного продукта (пример 180): получали 2-(5-(4-(2,5-диметилфенил)амино)-2-метокси-3-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (8,8 мг, 0,020 ммоль, выход 35%).

LC/MS m/z 429,3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,99 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

Аналитические данные для минорного продукта (пример 181): получали 4-((2,5-диметилфенил)амино)-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метилхинолин-2-ол (1,5 мг, 3,6 мкмоль, выход 6,2%).

LC/MS m/z 415,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,86 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (с, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55-7,32 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).

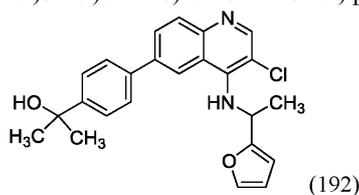
Примеры, представленные в табл. 7, получали в соответствии с общими методиками, использованными для получения примера 180.

Таблица 7

Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
182		501,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,82	C
183		417,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,74	C
184		413,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C
185		501,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,83	C
186		415,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,74	C
187		501,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,66	C
188		482,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,93	C
	гомохиральное соединение			
189		465,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,81	C
190 (±)		451,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
191 (±)		462,9 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C

Пример 192.

(±)-2-(4-(3-Хлор-4-((1-(фуран-2-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол



Смесь 1-(фуран-2-ил)этанамин (10 мг, 0,090 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного продукта I-47 (30 мг, 0,090 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутоксид натрия (17,4 мг, 0,181 ммоль, 2,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,3 мг, 9,0 мкмоль, 0,1 экв.), рацемического BINAP (11,2 мг, 0,018 ммоль, 0,2 экв.) и безводного 1,4-диоксан (1,0 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 40-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В). Разделяли 2-(5-(3-хлор-4-(4-(трифторметил)бензиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (11,2 мг, 0,027 ммоль, выход 29,9%).

LC/MS *m/z* 407,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *t<sub>R</sub>* 0,76 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64-8,45 (м, 2H), 8,11-7,98 (м, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,53 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,41-6,32 (м, 1H), 6,28 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,50-5,32 (м, 1H), 1,68 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,48 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 8, получали в соответствии с общими методиками, использованными для получения примера 47, или сходными методиками.

Таблица 8

Прим. №	Структура	LC/MS <i>m/z</i> получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
193		438,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,83	C
194 (±)		424,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,71	C
195 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
196 (±)		423,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,78	C

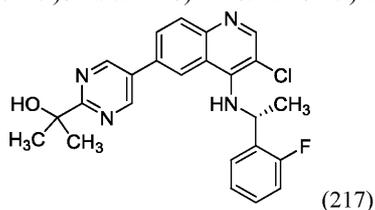
197 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,66	C
198 (±)		419,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,68	C
199 (±)		423,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,78	C
200 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,69	C
201 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,60	C

202 (±)		424,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,71	C
203 (±)		408,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
204 (±)		406,9 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C
205 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,57	C
206 (±)		408,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
207		492,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,96	C

208		438,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,83	C
209 (±)		456,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,86	C
210 (±)		421,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,57	C
211 (±)		424,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
212 (±)		474,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,92	C
213		452,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
214 (±)		488,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,83	C
215		518,1 (M+H) <sup>+</sup>	1,01	C
216 (±)		500,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,98	C

Пример 217.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



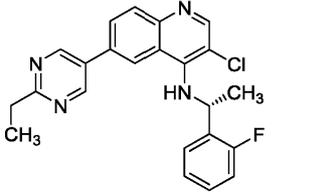
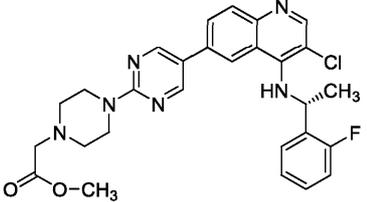
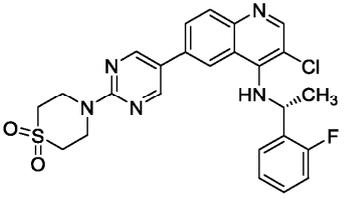
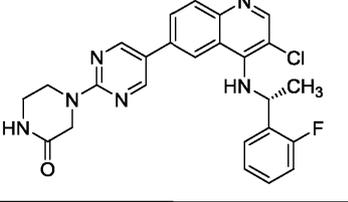
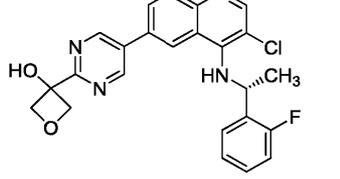
(R)-2-(5-(3-Хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол получали из промежуточного продукта I-58 с использованием методики, аналогичной описанной для синтеза промежуточного продукта I-45.

LC/MS  $m/z$  437,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия C).

Примеры, представленные в табл. 9, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 217.

Таблица 9

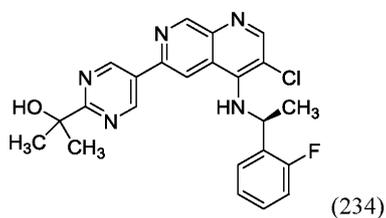
Прим. №	Структура	LC/MS $m/z$ получен.	HPLC $t_R$ (мин)	Условия HPLC
218 (±)		451,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C
219		464,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,78	C
220		407,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C
221		456,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
222		423,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C

223		407,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C
224		535,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
225		512,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,74	C
226		477,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,68	C
227		451,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C

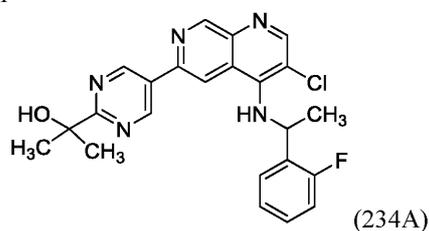
228		435,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
229 (±)		483,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,80	C
230 (±)		469,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,74	C
231 (±)		436,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C
232 (±)		467,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
233		502,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C

Пример 234.

(S)-2-(5-(3-Хлор-4-(1-(2-фторфенил)этиламино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 234А. (±)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт I-60 (30 мг, 0,067 ммоль), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (19 мг, 0,073 ммоль, 1,1 экв.) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,3 мг, 4,0 мкмоль, 0,15 экв.) растворяли в DMF (1 мл). Затем добавляли 2 М раствор карбоната натрия (0,033 мл, 0,067 ммоль, 1,0 экв.). Барботировали азотом в течение 5 мин, и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли DCM (3 мл) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-50%) с получением 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (19 мг, 43 ммоль, выход 65%).

LC/MS m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,90 мин (условия C).

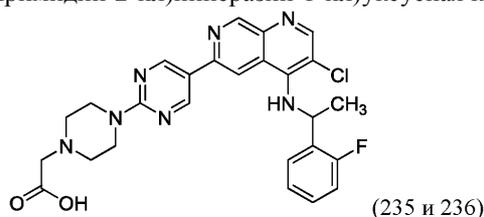
Пример 234.

Рацемический 2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (19 мг, 0,067 ммоль) подвергали препаративной SFC (колонка OJ-H 30×250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 20/80 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 150 мл/мин, 35°C, 100 бар, УФ 254 нм). (S)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол представлял собой элюируемый первым энантиомер (7,0 мг, 0,015 ммоль, выход 37%). Абсолютную стереохимию оценивали приблизительно.

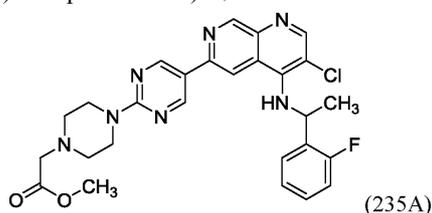
LC/MS m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,90 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 2H), 9,31 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,00-5,79 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 1,70 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Примеры 235 и 236 (R)-2-(4-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота и (S)-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота (энантиомеры)



Промежуточный продукт 235A. Метил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат



Метил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат получали из промежуточного продукта I-60 и промежуточного продукта I-34 путем использования того же способа, что и описанный для промежуточного продукта 234A.

LC/MS m/z 536,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,76 мин (условия C).

Промежуточные продукты 235B и 235C. Метил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат (энантиомеры)



Рацемический метил-2-(4-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-1,7-нафтиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат (30 мг, 0,056 ммоль) разделяли на гомохиральные компоненты методом препаративной SFC (колонка OJ-H 30×250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 30/70 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 150 мл/мин, 35°C, 100 бар, УФ 300 нм). Аналитические данные для пиков 1 и 2 являются следующими.

Пик 1: (11 мг, 0,020 ммоль, выход 37%). LC/MS m/z 536,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,76 мин (условия C).

Пик 2: (11 мг, 0,020 ммоль, выход 37%). LC/MS m/z 536,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub> 0,76 мин (условия C).

Абсолютную стереохимию пиков 1 и 2 не определяли.

Примеры 235 и 236.

К раствору пика 2 (промежуточный продукт 235С) (10 мг, 0,019 ммоль) в MeOH (0,1 мл) и THF (0,2 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида натрия (0,037 мл, 0,037 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В). (8 мг, 0,015 ммоль, выход 81%).

LC/MS  $m/z$  522,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 9,16 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,49 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 1H), 7,13 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,00-5,80 (м, 1H), 3,90 (ушир. с, 4H), 3,26 (с, 2H), 2,71 (ушир. с, 4H), 1,69 (д, J=6,6 Гц, 3H).

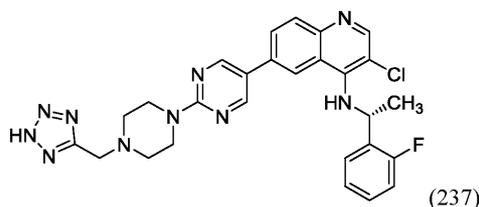
Пик 1 обрабатывали в тех же реакционных условиях, что и описанные выше для пика 2.

LC/MS  $m/z$  522,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия С).

Абсолютную стереохимию примеров 235 и 236 не определяли.

Пример 237.

(R)-6-(2-(4-((2H-Тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин

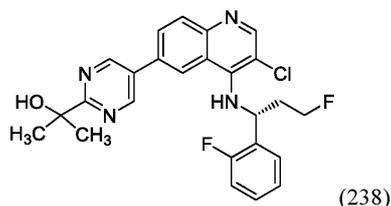


(R)-6-(2-(4-((2H-тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин получали в соответствии с общим способом, использованным для получения примера 412.

LC/MS  $m/z$  545,1 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC  $t_R$  0,64 мин (условия А).

Пример 238.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



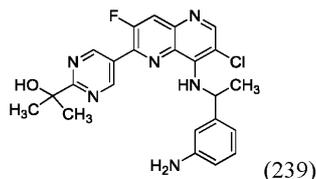
Пример 230 (100 мг, 0,213 ммоль) разделяли методом препаративной SFC (колонка OJ-H 30×250 мм 5 мкм, подвижная фаза: 15/85 MeOH/CO<sub>2</sub> с 0,1% NH<sub>4</sub>OH, скорость потока 160 мл/мин, 35°C, 100 бар, УФ 254 нм). (R)-2-(5-(3-хлор-4-((3-фтор-1-(2-фторфенил)пропил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол представлял собой элюируемый вторым энантиомер (40,0 мг, 0,092 ммоль, выход 40%).

LC/MS  $m/z$  469,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,74 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,09 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,91-5,74 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,91-4,44 (м, 2H), 2,58 (д, J=5,8 Гц, 1H), 2,34-2,10 (м, 1H), 1,58 (с, 6H). Абсолютную стереохимию оценивали приблизительно.

Пример 239.

(±)-2-(5-(8-((1-(3-Аминофенил)этил)амино)-7-хлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Смесь трет-бутил-(3-(1-аминоэтил)фенил)карбамата (22 мг, 0,093 ммоль, 1,1 экв.), 2-(5-(7,8-дихлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт I-55, 30 мг, 0,085 ммоль), трет-бутоксид натрия (16,3 мг, 0,170 ммоль, 2,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,78 мг, 8,49 мкмоль, 0,1 экв.), рацемического BINAP (10,58 мг, 0,017 ммоль, 0,2 экв.), в безводном 1,4-диоксане (1 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли DCM (3 мл) и очищали

методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя EtOAc в гексанах (градиент 0-100%) с получением трет-бутил-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)фенил)карбамата.

LC/MS  $m/z$  553,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,90 мин (условия С).

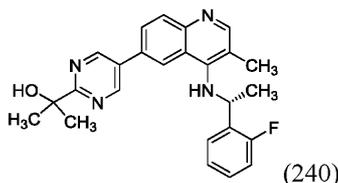
К трет-бутил-(3-(1-((3-хлор-7-фтор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил)амино)этил)фенил)карбамату в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюируя MeOH в DCM (градиент 0-10%) с получением 2-(5-(8-((1-(3-аминофенил)этил)амино)-7-хлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (12 мг, 0,026 ммоль, выход 31%).

LC/MS  $m/z$  453,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,61 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (с, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,27 (д, J=11,5 Гц, 1H), 7,09 (ушир. с, 1H), 6,91 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,57-6,46 (м, 2H), 6,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,88 (ушир. с, 1H), 1,61 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,58 (с, 6H).

Пример 240.

(R)-2-(5-(4-((1-(2-Фторфенил)этил)амино)-3-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



(240)

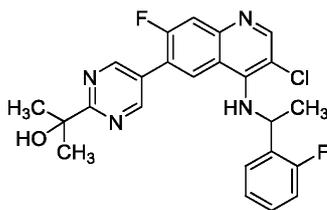
К раствору примера 217 (20 мг, 0,046 ммоль) в смеси толуола (2 мл) и воды (0,1 мл) в атмосфере азота добавляли метилбороновую кислоту (6,9 мг, 0,11 ммоль, 2,5 экв.), раствор трициклогексилфосфина в толуоле (25,7 мг, 20 мас.%, 0,018 ммоль, 0,4 экв.), фосфат калия (29,2 мг, 0,137 ммоль, 3,0 экв.) и ацетат палладия(II) (2,0 мг, 9,2 мкмоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-3-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (7,1 мг, 0,016 ммоль, выход 36%).

LC/MS  $m/z$  417,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC  $t_R$  0,73 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,22 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,27 (ушир. с, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 241.

2-(5-(3-Хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (гомохиральное соединение)



(241)

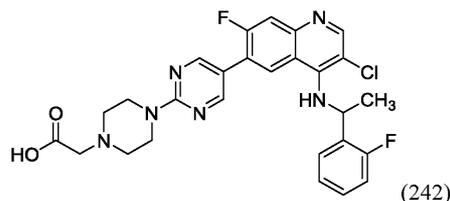
Смесь 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (5,31 мг, 0,020 ммоль), 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (пик 4 из промежуточного примера I-43, 8,0 мг, 0,020 ммоль) и 2,0 М фосфата калия (0,030 мл, 0,060 ммоль) и дихлорида 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (0,656 мг, 1,006 мкмоль) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 60°C в герметизированном флаконе в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием условий В. Получали 2-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (6,60 мг, 0,014 ммоль, выход 68,5%).

LC/MS (M+H): 455; время удерживания согласно LC: 0,80 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, 2H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,78 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,90-5,79 (м, 1H), 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,58 (с, 6H).

Пример 242.

2-(4-(5-(3-Хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота (гомохиральное соединение)



Смесь метил-2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (30,1 мг, 0,083 ммоль), 6-бром-3-хлор-7-фтор-N-(1-(2-фторфенил)этил)хинолин-4-амин (пик 4 из промежуточного примера I-43, 33 мг, 0,083 ммоль), 2,0 М фосфата калия (0,124 мл, 0,249 ммоль) и дихлорида 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцентпалладия (2,70 мг, 4,15 мкмоль) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в герметизированном флаконе в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного метил-2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (42 мг, 0,072 ммоль, выход 87%) в виде белой пены.

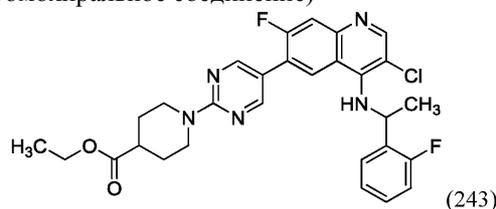
Раствор метил-2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата и 2,0 М водного раствора гидроксида лития (0,207 мл, 0,415 ммоль) в MeOH (1,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 1,0 М водный раствор HCl (0,498 мл, 0,498 ммоль), а затем ее концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием условий В. Чистый продукт лиофилизировали из смеси ацетонитрил/H<sub>2</sub>O (1:1, 10 мл) с получением 2-(4-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (35 мг, 0,062 ммоль, выход 74,3%) в виде белого порошка.

LC/MS (M+H): 539; время удерживания согласно LC: 0,63 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,8 Гц, 2H), 8,37-8,29 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,26-7,09 (м, 2H), 6,01-5,91 (м, 1H), 4,39-4,16 (м, 4H), 4,07 (с, 2H), 3,52 (ушир. с, 4H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 243.

Этил-1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (гомохиральное соединение)



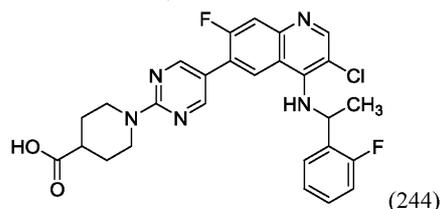
Пример 243 получали, следуя методике, описанной для промежуточного продукта 242А, с использованием промежуточного продукта I-36 и промежуточного продукта I-43, пика 4.

LC/MS (M+H): 552; время удерживания согласно LC: 0,87 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (с, 1H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,18-7,03 (м, 2H), 5,46-5,34 (м, 1H), 5,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,76 (дт, J=13,5, 3,5 Гц, 2H), 4,20 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,18 (ддд, J=13,6, 11,3, 2,9 Гц, 2H), 2,65 (тт, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,72 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,34-1,28 (м, 3H).

Пример 244.

1-(5-(3-Хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (гомохиральное соединение)



Пример 244 получали, следуя методике, описанной для примера 242, путем использования этил-1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (пример 243).

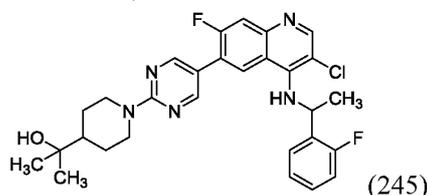
LC/MS (M+H): 524; время удерживания согласно LC: 0,75 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (с, 2H), 8,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,70 (д, J=11,6 Гц,

1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,80 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,62 (д, J=13,0 Гц, 2H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,60 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,93 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,65 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,59-1,45 (м, 2H).

Пример 245.

2-(1-(5-(3-Хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ол (гомохиральное соединение)



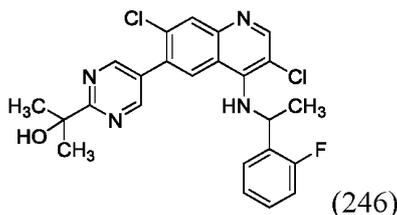
К раствору этил-1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (пример 243, 10 мг, 0,018 ммоль) в THF (1,0 мл) добавляли 1,0 М раствор метилмагнийбромида в THF (0,091 мл, 0,091 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 10% раствор хлорида аммония (5,0 мл) и экстрагировали реакцию смесь EtOAc (2×5,0 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием условий В с получением 2-(1-(5-(3-хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ола (7,70 мг, 0,014 ммоль, выход 75%).

LC/MS (M+H): 538; время удерживания согласно LC: 0,80 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (с, 2H), 8,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,68 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,85-5,73 (м, 1H), 4,86 (д, J=12,8 Гц, 2H), 2,85 (т, J=12,4 Гц, 2H), 1,82 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,65 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,26-1,11 (м, 2H), 1,06 (с, 6H).

Пример 246.

(±)-2-(5-(3-Хлор-7-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



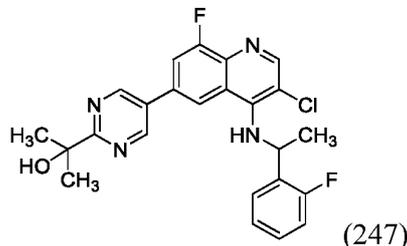
Пример 246 получали, следуя методике, описанной для примера 241, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт I-85, пик 1.

LC/MS (M+H): 471; время удерживания согласно LC: 0,83 мин (условия С аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (с, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,47 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 1,66-1,51 (м, 9H).

Пример 247.

(±)-2-(5-(3-Хлор-8-фтор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



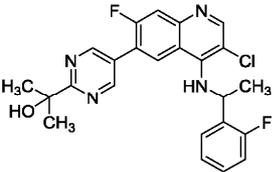
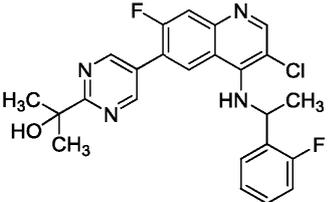
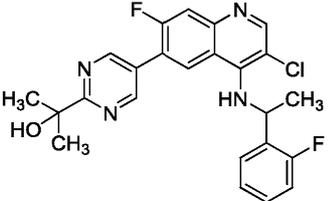
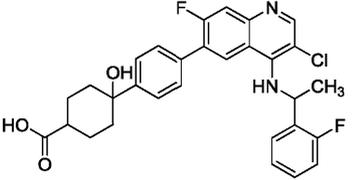
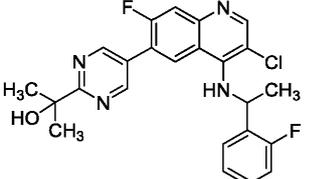
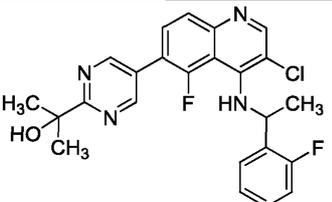
Пример 247 получали, следуя методике, описанной для примера 241, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт I-84.

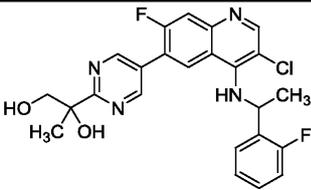
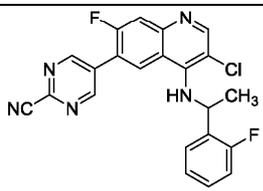
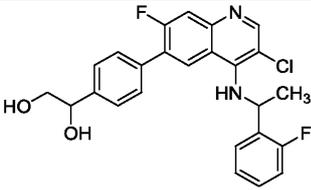
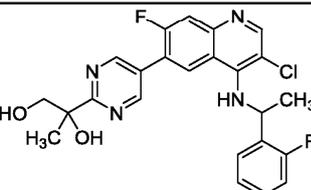
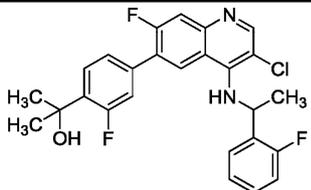
LC/MS (M+H): 455; время удерживания согласно LC: 0,81 мин (условия С аналитической HPLC);

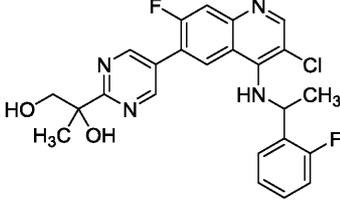
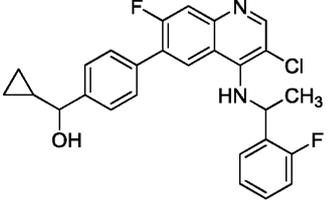
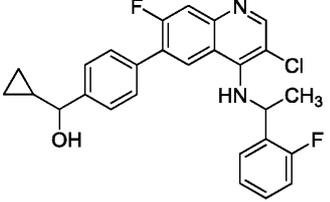
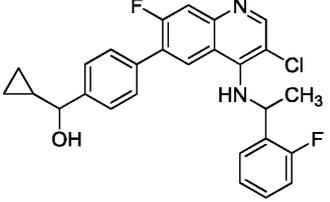
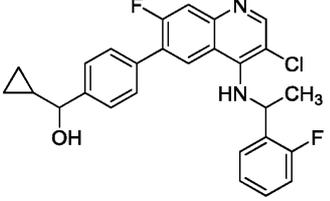
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (с, 2H), 8,60-8,43 (м, 2H), 8,07 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,89-5,78 (м, 1H), 1,67 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 10, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 241.

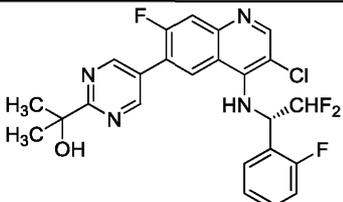
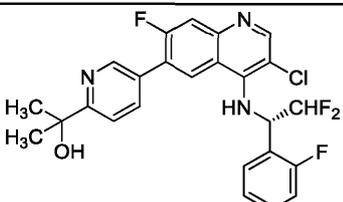
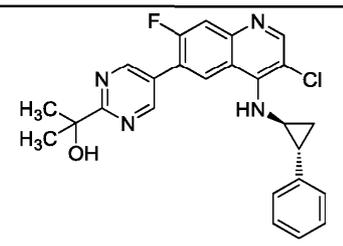
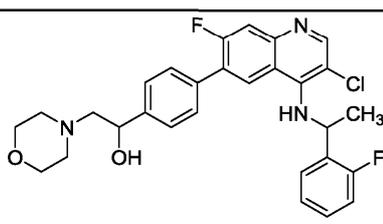
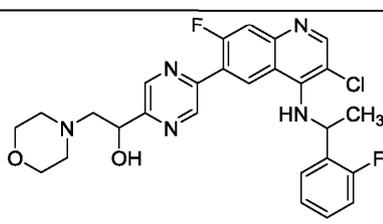
Таблица 10

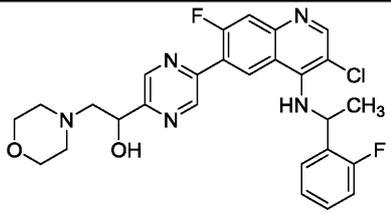
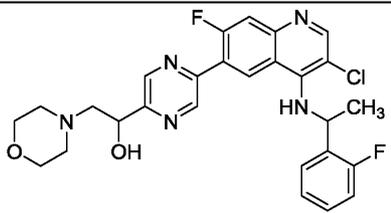
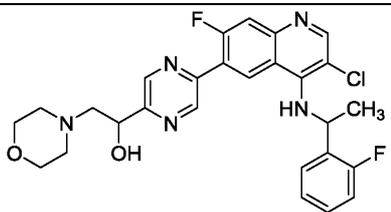
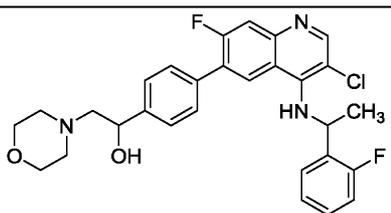
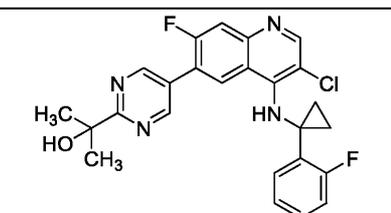
Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
248	 <p>гомохиральное соединение; из пика 3 промежуточного продукта I-43</p>	455	0,80	C
249	 <p>гомохиральное соединение; из пика 2 промежуточного продукта I-43</p>	453	0,90	C
250	 <p>гомохиральное соединение; из пика 1 промежуточного продукта I-43</p>	453	0,90	C
251 (±)	 <p>гомохиральное соединение; из пика 1 промежуточного продукта I-43</p>	539	0,74	C
252	 <p>гомохиральное соединение; из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	454	0,70	C
253 (±)	 <p>гомохиральное соединение; из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	455	0,85	C

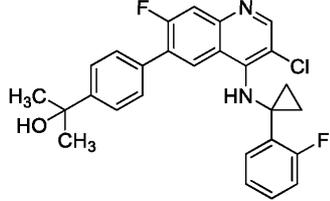
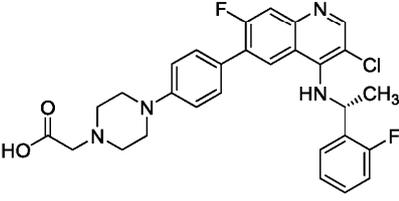
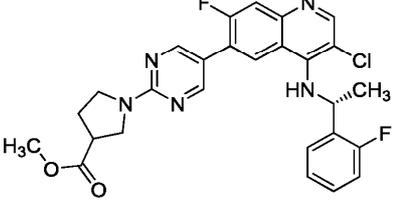
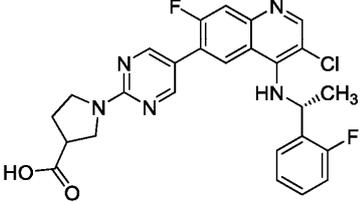
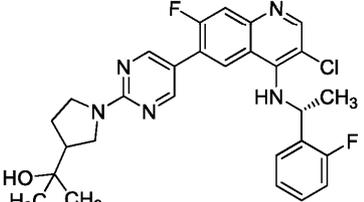
254	 <p>гомохиральное соединение</p>	472	0,67	C
255	 <p>гомохиральное соединение; из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	422	0,80	C
256	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	455	0,71	C
257	 <p>гомохиральное соединение</p>	472	0,67	C
258	 <p>гомохиральное соединение; из пика 3 промежуточного продукта I-43</p>	471	0,82	C

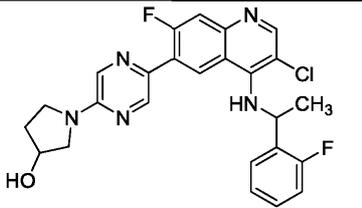
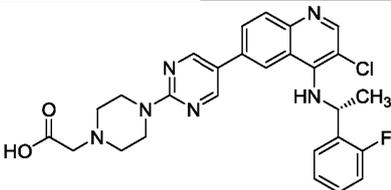
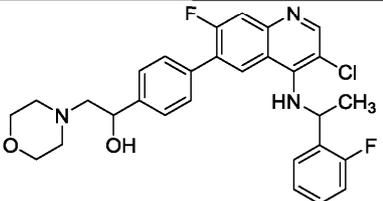
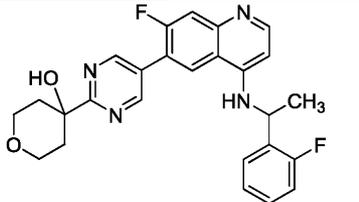
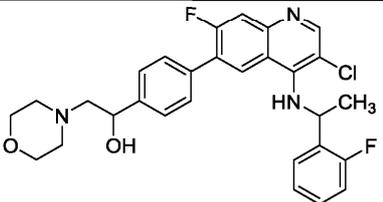
259	 <p>гомохиральное соединение</p>	472	0,67	C
260	 <p>гомохиральное соединение</p>	465	0,79	C
261	 <p>гомохиральное соединение</p>	465	0,79	C
262	 <p>гомохиральное соединение</p>	465	0,79	C
263	 <p>гомохиральное соединение</p>	465	0,79	C

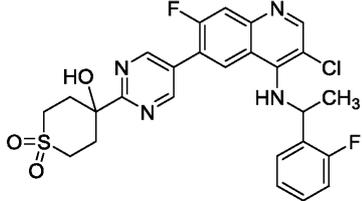
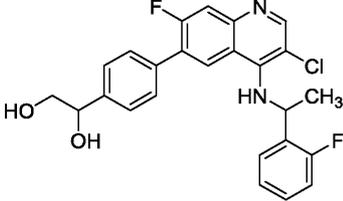
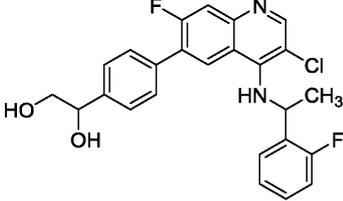
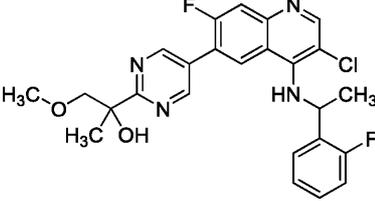
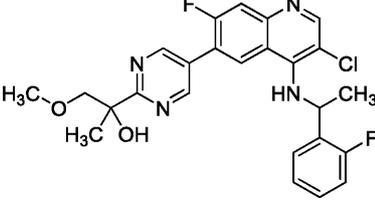
264 (±)		465	0,80	C
265	 гомохиральное соединение; из пика 4 промежуточного продукта I-43	465	0,80	C
266 (±)		538	0,80	C
267 (±)		489	0,82	C
268	 гомохиральное соединение; из пика 4 промежуточного продукта I-43	489	0,82	C

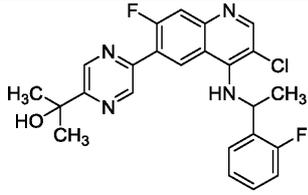
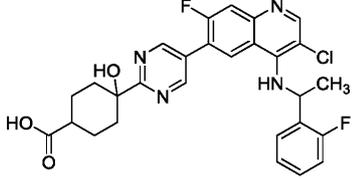
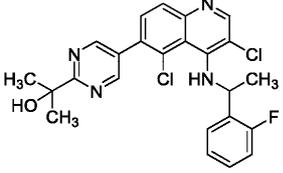
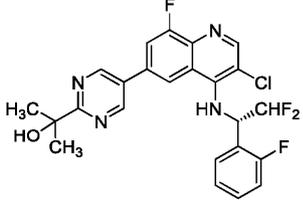
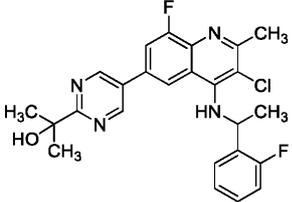
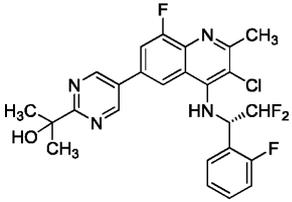
269		491	0,89	C
270		490	0,77	C
271	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	449	0,70	C
272	 <p>гомохиральное соединение</p>	524	0,65	C
273	 <p>гомохиральное соединение</p>	526	0,63	C

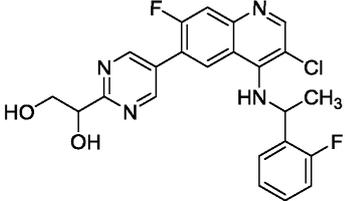
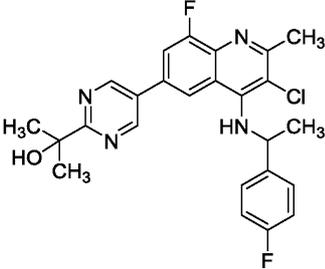
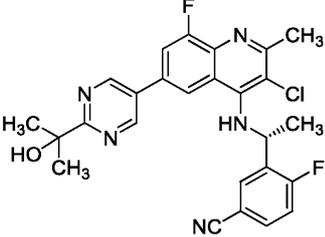
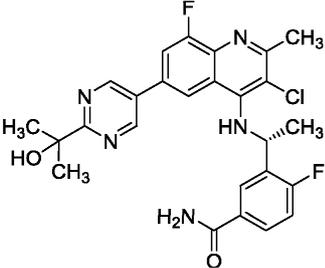
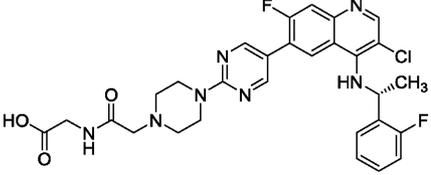
274	 <p>гомохиральное соединение</p>	526	0,63	C
275	 <p>гомохиральное соединение</p>	526	0,63	C
276	 <p>гомохиральное соединение</p>	526	0,63	C
277	 <p>гомохиральное соединение</p>	524	0,65	C
278		467	0,74	C

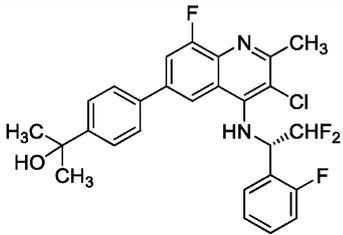
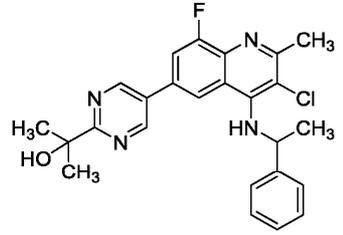
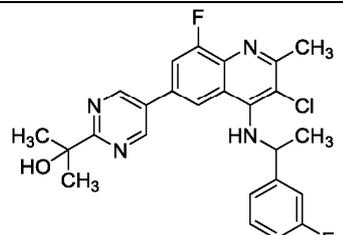
279		465	0,79	C
280		537	0,71	C
281	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	524	0,78	C
282	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	510	0,73	C
283	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	524	0,75	C

284	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	482	0,72	C
285		521	0,63	C
286	 <p>гомохиральное соединение</p>	524	0,65	C
287 (±)		462	0,72	C
288	 <p>гомохиральное соединение</p>	524	0,65	C

289	 <p>гомохиральное соединение</p>	545	0,70	C
290	 <p>гомохиральное соединение</p>	455	0,71	C
291	 <p>гомохиральное соединение</p>	455	0,71	C
292	 <p>гомохиральное соединение</p>	485	0,73	C
293	 <p>гомохиральное соединение</p>	485	0,73	C

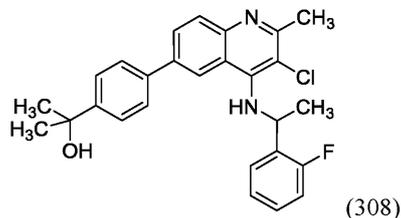
294 (±)		455	0,74	C
295	 <p>гомохиральное соединение</p>	539	0,74	C
296 (±)		471	0,87	C
297		491	0,92	C
298 (±)		469	0,81	C
299		505	0,91	C

300 (±)		457	0,64	C
301 (±)		469	0,75	C
302		494	0,78	C
303		512	0,66	C
304	 <p style="text-align: center;">гомохиральное соединение</p>	596	0,63	C

305		503	0,89	C
306	 гомохиральное соединение	451	0,73	C
307	 гомохиральное соединение	469	0,75	C

Пример 308.

(±)-2-(4-(3-Хлор-4-((1-(2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)фенил)пропан-2-ол



Смесь 6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фторфенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин (10 мг, 0,025 ммоль, промежуточный продукт I-59), (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-бороновой кислоты (5,49 мг, 0,030 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,15 мг, 5,08 мкмоль) и 2,0 М водного фосфата калия (0,025 мл, 0,051 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) дегазировали азотом в герметизированном флаконе и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением примера 308 (5,5 мг, выход 48%).

LC/MS (M+H): 449,1; время удерживания согласно LC: 2,26 мин (условия А аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,55 (м, 4H), 7,38-7,25 (м, 1H), 7,25-7,09 (м, 2H), 5,61-5,39 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,65 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H).

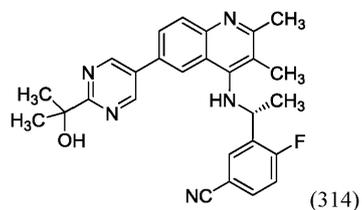
Примеры, представленные в табл. 11, получали в соответствии с общим способом, описанным для примера 308.

Таблица 11

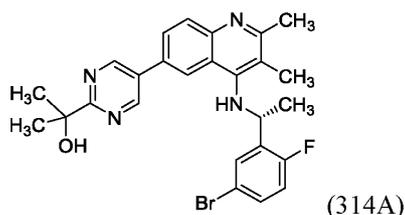
Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> )	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
309 (±)		535,2	1,71	A
310 (±)		526,0	2,10	A
311 (±)		478,1	1,64	A
312		492,0	0,70	C
313		520,9	0,69	C

Пример 314.

(R)-4-Фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил



Промежуточный продукт 314A. (R)-2-(5-(4-((1-(5-Бром-2-фторфенил)этил)амино)-2,3-диметилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Смесь 2-(5-(4-хлор-2,3-диметилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (9,0 мг, 0,027 ммоль, промежуточный продукт I-48), (R)-1-(5-бром-2-фторфенил)этанамин (6,59 мг, 0,030 ммоль, промежуточный продукт I-70) и ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (3,19 мг, 0,014 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 140°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали (R)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-2,3-диметилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (9,8 мг, выход 70%).

LC/MS (M+H): 509, 511; время удерживания согласно LC: 0,77 мин (условия C аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,06 (ушир. с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 5,14-4,97 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,76-1,69 (м, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 314.

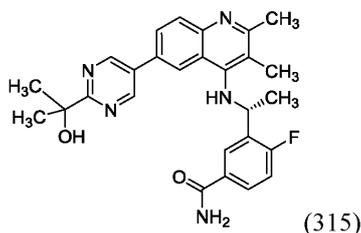
Смесь (R)-2-(5-(4-((1-(5-бром-2-фторфенил)этил)амино)-2,3-диметилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (9,8 мг, 0,019 ммоль), дицианоцинк (5,99 мг, 0,051 ммоль), ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (2,17 мг, 5,10 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,34 мг, 2,55 мкмоль) и цинка (3,34 мг, 0,051 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при 95°C в атмосфере азота в герметизированной пробирке в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Путем очистки методом флэш-хроматографии (колонка с 4 г силикагеля, элюирование градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали (R)-4-фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил (5,0 мг, выход 47%).

LC/MS (M+H): 456; время удерживания согласно LC: 0,71 мин (условия C аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,11-9,03 (м, 2H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 8,03-7,91 (м, 2H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,22 (дд, J=10,0, 8,6 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,70-1,63 (м, 6H).

Пример 315.

(R)-4-Фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензамид



К смеси (R)-4-фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензонитрила (4,5 мг, 9,88 мкмоль, пример 314) в метаноле (0,3 мл) добавляли 1н. водный гидроксид натрия (0,03 мл, 0,030 ммоль) и 30% водный пероксид водорода (1,01 мг, 0,030 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смеси гасили добавлением 1н. водного HCl (0,05 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: Luna C18, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 90:10 метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-100% В в течение 10 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением (R)-4-фтор-3-(1-((6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2,3-диметилхинолин-4-ил)амино)этил)бензамида трифторацетата (1,4 мг, выход 22%).

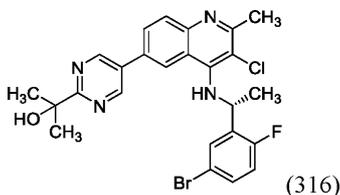
LC/MS (M+H): 474; время удерживания согласно LC: 0,62 мин (условия C аналитической HPLC);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,97 (с, 2H), 8,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36-8,16 (м, 2H), 8,00 (д,

J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (ддд, J=8,5, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=10,1, 8,7 Гц, 1H), 5,78 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,84 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 316.

(R)-2-(5-(4-((1-(5-Бром-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Перемешанный раствор промежуточного продукта I-77 (200 мг, 0,57 ммоль), промежуточного продукта I-70 (150 мг, 0,69 ммоль) и ((1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобидцикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновой кислоты (67 мг, 0,29 ммоль) в NMP (5 мл) нагревали в герметизированном флаконе при 130°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляли промежуточный продукт I-70 (125 мг). Нагревание продолжали дополнительно в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь обрабатывали 10% водным раствором LiCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (70 мл). EtOAc-фазу промывали 10% раствором LiCl (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 40 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением примера 316 (228 мг, выход 75%).

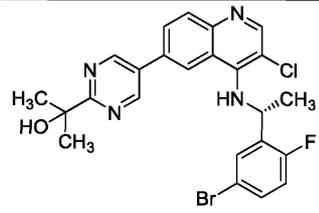
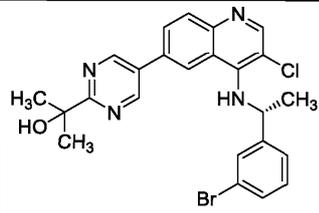
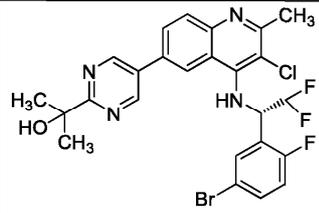
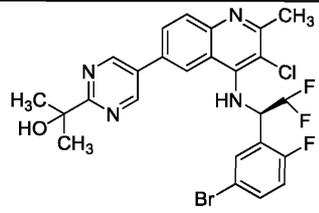
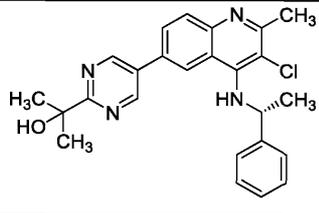
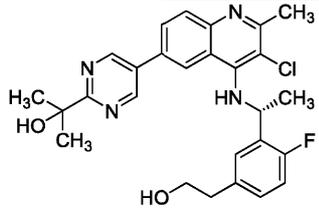
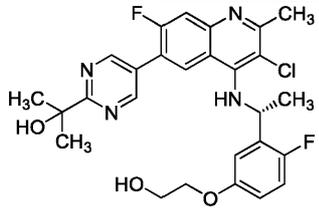
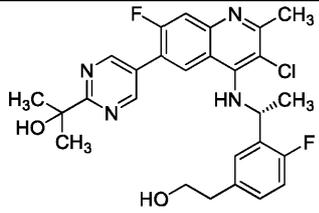
LC/MS (M+H): 529, 531; время удерживания согласно LC: 0,79 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (с, 2H), 8,06 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=6,7, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=8,7, 4,6, 2,4 Гц, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 5,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,67 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 12, получали в соответствии с общим способом, использованным для получения примера 316.

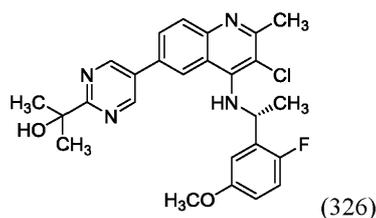
Таблица 12

Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
317 (±)		469	2,12	A

318		513 515	2,28	A
319		497 499	2,13	A
320		565 567	2,22	A
321		565 567	2,30	A
322		433	2,12	A
323		495	0,69	C
324		529	0,69	C
325		513	1,93	A

Пример 326.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



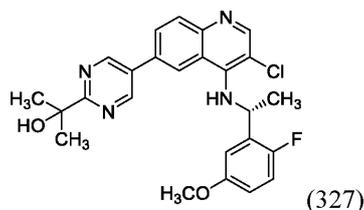
Раствор промежуточного продукта I-77 (20 мг, 0,057 ммоль), гидрохлорида промежуточного продукта I-71 (23,62 мг, 0,115 ммоль) и DBU (0,013 мл, 0,086 ммоль) в DMA (0,5 мл) нагревали в герметизированном ударопрочном флаконе при 90°C в течение 16 ч и при 140°C в течение 5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 50-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (3,5 мг, выход 13%).

LC/MS (M+H): 481; время удерживания согласно LC: 2,20 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,97 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,39 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,59-5,50 (м, 1H), 3,16 (д, J=5,1 Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,64 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,55 (с, 6H).

Пример 327.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



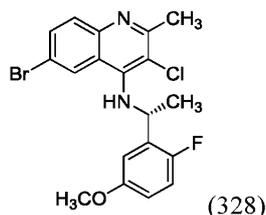
С использованием методики, аналогичной описанной для синтеза примера 326, 2-(5-(3,4-дихлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол из промежуточного примера I-45 (20 мг, 0,060 ммоль) преобразовывали до (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (4,3 мг, выход 14%).

LC/MS (M+H): 467; время удерживания согласно LC: 2,04 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=5,8, 3,1 Гц, 1H), 7,00 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,77-6,72 (м, 1H), 6,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,77-5,67 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 328.

(R)-6-Бром-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин



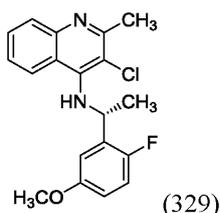
Раствор промежуточного продукта I-68 (30 мг, 0,1 ммоль), гидрохлорида промежуточного продукта I-71 (32 мг, 0,16 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 мг, 0,1 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревали в герметизированном ударопрочном флаконе при 140°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляли гидрохлорид промежуточного продукта I-71 (10 мг). Нагревание продолжали дополнительно в течение 24 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-6-бром-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амина (3,6 мг, выход 8%).

LC/MS (M+H): 423, 425; время удерживания согласно LC: 2,42 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,22 (дд, J=5,8, 3,0 Гц, 1H), 7,02 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 6,38 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,50-5,38 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 329.

(R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амин



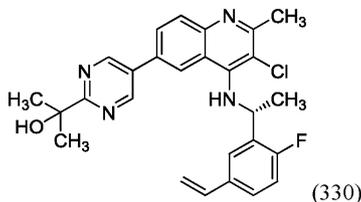
Раствор примера 328 (10 мг, 0,024 ммоль) и 10% Pd на угле (2,5 мг, 2,4 мкмоль) MeOH (1,5 мл) гидрировали при давлении H<sub>2</sub> 25 фунт./дюйм<sup>2</sup> при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь фильтровали, и очищали фильтрат методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 25-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-хлор-N-(1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилхинолин-4-амина (4,2 мг, выход 52%).

LC/MS (M+H): 345; время удерживания согласно LC: 2,13 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=5,8, 3,1 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,75-6,67 (м, 1H), 6,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,49-5,39 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 330.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

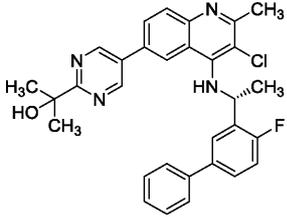
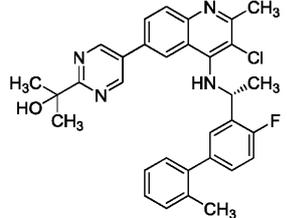
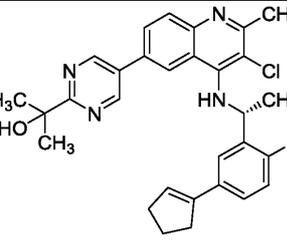
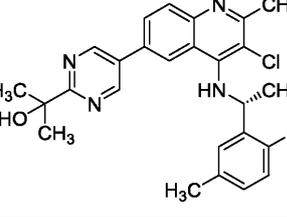
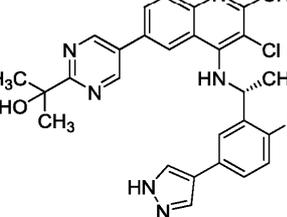
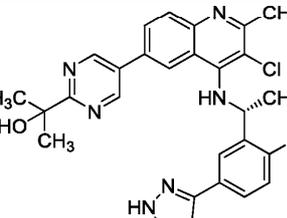
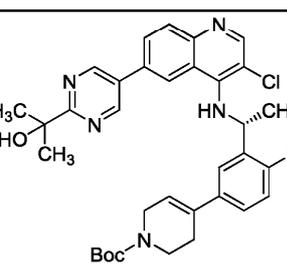


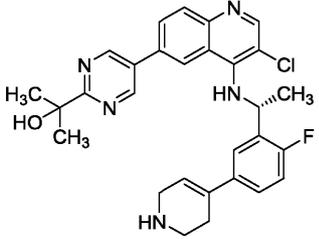
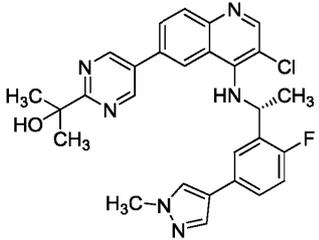
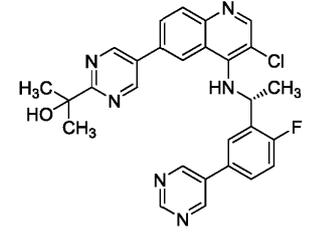
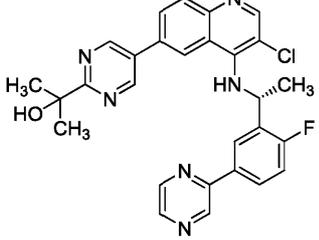
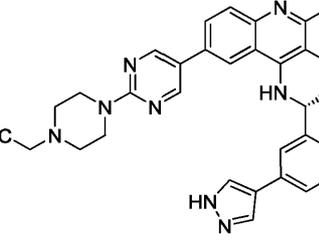
Раствор примера 316 (27 мг, 0,05 ммоль), 2,4,6-тривинил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинанпиридиния (6,2 мг, 0,025 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,2 мг, 5 мкмоль) и 2 М водного K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,076 мл, 0,15 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 90°C в течение 40 мин. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 45-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 10 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,3 мг, выход 5%).

LC/MS (M+H): 477; время удерживания согласно LC: 2,30 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,03 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=17,5, 11,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,66-5,53 (м, 2H), 5,13 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H). Примеры 331-350, представленные в табл. 13, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 330. Примеры 351 и 352 получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 330, с использованием примера 320 в качестве исходного вещества.

Таблица 13

Прим. №	Структура	MS (M <sup>-1</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
331		527	2,50	A
332		541	3,62	A
333		517	2,75	A
334		465	2,32	A
335		517	1,89	A
336		517	1,82	A
337		618	2,45	A

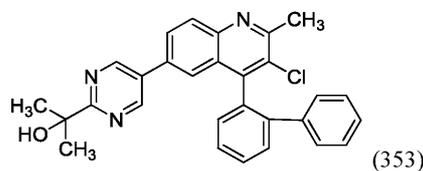
338		518	1,52	A
339		517	1,84	A
340		515	1,74	A
341		515	2,01	A
342		601	1,51	A

343		587	1,45	A
344		531	1,94	A
345		515	2,02	A
346		561	1,33	A
347		520	1,88	A

348		529	1,87	A
349		575	1,86	A
350		529	1,84	A
351		501	2,23	A
352		513	2,25	A

Пример 353.

2-(5-(4-([1,1'-Бифенил]-2-ил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



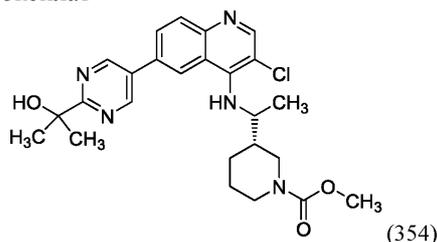
Используя методику, аналогичную описанной для синтеза примера 330, промежуточный продукт I-77 (20 мг, 0,028 ммоль) преобразовывали до трифторацетата 2-(5-(4-([1,1'-бифенил]-2-ил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (11,7 мг, выход 72%).

LC/MS (M+H): 466; время удерживания согласно LC: 2,41 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (с, 2H), 8,05 (с, 2H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,24 (ушир. с, 2H), 7,09 (д, J=7,0 Гц, 4H), 2,74 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

Пример 354.

(S)-Метил-3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат

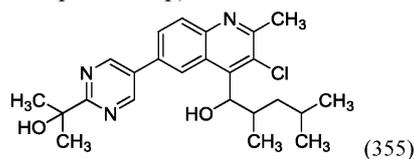


К перемешанному раствору 2-(5-(3-хлор-4-(((S)-1-((S)-пиперидин-3-ил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 97, 9 мг, 0,021 ммоль) и DIEA (0,011 мл, 0,063 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  добавляли метил-хлороформиат (2,449 мкл, 0,032 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли MeOH. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18,  $19 \times 200$  мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 8,4 мг.

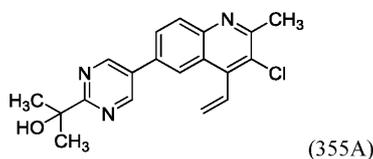
LC/MS (M+H): 484,0; время удерживания согласно LC: 1,790 мин (условия А аналитической HPLC).

Пример 355.

1-(3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2,4-диметилпентан-1-ол (отдельный диастереоизомер)



Промежуточный продукт 355А. 2-(5-(3-Хлор-2-метил-4-винилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

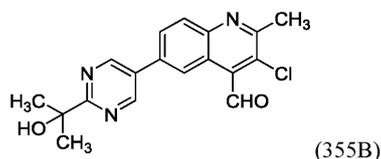


Используя методику, аналогичную описанной для синтеза примера 330, промежуточный продукт I-77 (395 мг, 1,13 ммоль) преобразовывали до 2-(5-(3-хлор-2-метил-4-винилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (179 мг, выход 46%).

LC/MS (M+H): 340; время удерживания согласно LC: 1,91 мин (условия А);

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 2H), 8,37 (ушир. с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,12 (дд,  $J=18,0, 11,7$  Гц, 1H), 6,06 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=18,1$  Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,55 (ушир. с, 6H).

Промежуточный продукт 355В. 3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-карбальдегид



Суспензию промежуточного продукта 355А (178 мг, 0,53 ммоль) в THF (5 мл), 50 мас.% NMO в воде (0,22 мл, 1,05 ммоль) и 2,5 мас.% тетраоксида осмия в t-BuOH (0,16 мл, 0,016 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли перйодат натрия (449 мг, 2,1 ммоль) и воду (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 1 ч и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 24 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-карбальдегида (179 мг, выход 100%);

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,10-9,05 (м, 3H), 8,20 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J=8,7, 2,0$  Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,68 (с, 6H).

## Пример 355.

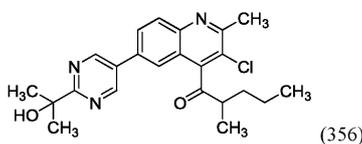
К суспензии магниевой стружки (14,6 мг, 0,6 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 2-бром-4-метилпентан (100 мг, 0,61 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. К свежеприготовленному реактиву Гриньяра добавляли раствор 3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-карбальдегида (промежуточный продукт 355B, 10 мг, 0,029 ммоль) в THF (0,25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,5 мл). После разделения двух слоев, нижний водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (1 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали, растворяли в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл), а затем фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2,4-диметилпентан-1-ола (2 мг, выход 16%) в виде элюируемого первым изомера.

LC/MS (M+H): 428; время удерживания согласно LC: 2,24 мин (условия А);

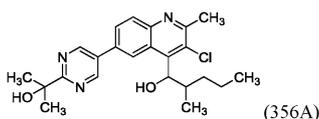
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,17-9,09 (м, 3H), 8,17-8,04 (м, 2H), 5,32 (ушир. с, 1H), 2,77 (ушир. с, 3H), 2,31 (ушир. с, 1H), 1,56 (ушир. с, 6H), 1,16 (ушир. с, 1H), 1,09 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,00 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 0,81 (ушир. с, 1H), 0,74 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,57 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

## Пример 356.

(±)-1-(3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-он



Промежуточный продукт 356A. 1-(3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ол



Используя методику, аналогичную описанной для синтеза примера 355, 2-бромпентан (0,11 мл, 0,9 ммоль), магниевую стружку (32,5 мг, 1,34 ммоль) и 3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-карбальдегид (промежуточный продукт 355B, 20 мг, 0,059 ммоль) преобразовывали до 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ола (18 мг, выход 74%).

LC/MS (M+H): 414; время удерживания согласно LC: 0,98 мин (условия С).

## Пример 356.

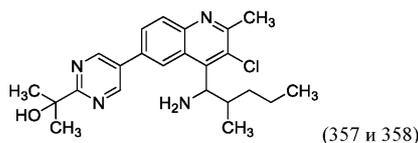
К раствору 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ола (промежуточный продукт 356A, 3,7 мг, 8,9 мкмоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (4 мг, 9,4 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили добавлением нас.  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -фазу разделяли и концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-она (1,9 мг, выход 52%).

LC/MS (M+H): 412; время удерживания согласно LC: 2,32 мин (условия А);

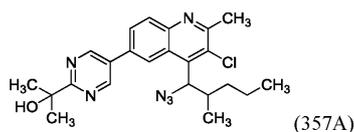
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,15 (ушир. с, 2H), 8,26-8,20 (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,17 (ушир. с, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,77 (ушир. с, 1H), 1,59-1,39 (м, 8H), 1,37-1,28 (м, 1H), 1,19 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,85 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

## Примеры 357 и 358.

2-(5-(4-(1-Амино-2-метилпентил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (диастереоизомеры 1 и 2)



Промежуточный продукт 357А. 2-(5-(4-(1-Азидо-2-метилпентил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



К раствору 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ола (промежуточный продукт 356А, 23 мг, 0,056 ммоль) и трифенилфосфина (44 мг, 0,167 ммоль) в THF (0,5 мл) при 0°C добавляли DIAD (0,032 мл, 0,167 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли дифенилфосфорилазид (0,036 мл, 0,167 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C дополнительно в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 4 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением содержащего примеси 2-(5-(4-(1-азидо-2-метилпентил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола.

LC/MS (M+H): 439; время удерживания согласно LC: 1,18 и 1,19 мин (условия А).

Пример 357 (диастереоизомер 1).

К раствору 2-(5-(4-(1-азидо-2-метилпентил)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)-пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт 357А, 24 мг, 0,055 ммоль) и хлорида аммония (11 мг, 0,21 ммоль) в смеси EtOH (1 мл) и воды (0,1 мл) добавляли цинковый порошок (12,5 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, разбавляли MeOH (0,9 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением диастереоизомера 1 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ола (4,2 мг, выход 18%) в виде элюируемого первым изомера и содержащего примеси элюируемого вторым изомера.

Аналитические данные для диастереоизомера 1:

LC/MS (M+H): 413; время удерживания согласно LC: 1,99 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (ушир. с, 2H), 9,11 (ушир. с, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 4,74 (ушир. с, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,32-1,13 (м, 5H), 1,07-0,90 (м, 2H), 0,83 (ушир. с, 1H), 0,59 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 358 (диастереоизомер 2).

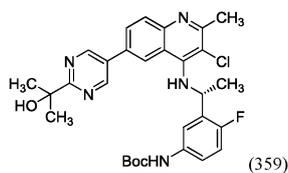
Содержащий примеси элюируемый вторым изомер очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением диастереоизомера 2 1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)-2-метилпентан-1-ола бис-трифторацетата (6 мг, выход 16%).

LC/MS (M+H): 413; время удерживания согласно LC: 2,02 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32-9,25 (м, 2H), 8,72-8,40 (м, 1H), 8,28-8,15 (м, 2H), 5,37-5,01 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 3H), 1,57 (с, 7H), 1,41-1,11 (м, 3H), 1,03-0,93 (м, 4H), 0,62-0,57 (м, 3H).

Пример 359.

трет-Бутил-(R)-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)карбамат



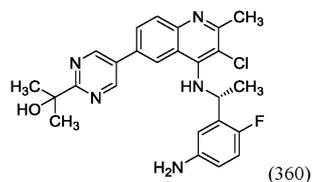
Перемешанный раствор примера 316 (39 мг, 0,074 ммоль), трет-бутилкарбамата (10,4 мг, 0,088 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (7,8 мг, 0,018 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,7 мг, 7,36 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (8,8 мг, 0,092 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 90°C в течение 1 ч. Дополнительно добавляли трет-бутилкарбамат (31 мг), ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (7,8 мг), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,8 мг) и трет-бутоксид натрия (9 мг). Цикл дегазирования повторяли, и продолжали нагревание дополнительно в течение 4 ч. Неочищенную смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и фильтровали. Четверть фильтрата (приблизительно 18,5 мкмоль) очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-трет-бутил-(3-(1-(3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)карбамата (1,9 мг, выход 18%).

LC/MS (M+H): 566; время удерживания согласно LC: 2,27 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27-9,19 (м, 3H), 8,61 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,08 (ушир. с, 1H), 6,97 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,72-5,61 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,64 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,55 (с, 6H), 1,33 (с, 9H).

Пример 360.

(R)-2-(5-(4-((1-(5-Амино-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Три четверти фильтрата из примера 359 (приблизительно 55,5 мкмоль) концентрировали. К остатку добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(4-((1-(5-амино-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (2,2 мг, выход 8 %).

LC/MS (M+H): 466; время удерживания согласно LC: 1,84 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,78-6,70 (м, 2H), 6,41-6,35 (м, 1H), 6,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,49-5,41 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,54 (с, 6H).

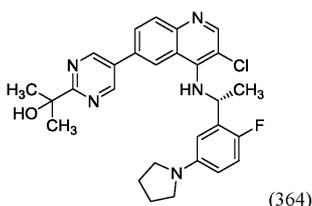
Примеры, представленные в табл. 14, получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения примера 359.

Таблица 14

Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
361		534	1,88	A
362		520	1,75	A
363		502	1,70	A

Пример 364.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пирролидин-1-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Раствор примера 318 (10 мг, 19 мкмоль), пирролидина (14 мг, 0,19 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 мг, 1,2 мкмоль), дициклогексил-(2',4',6'-триизопропилбифенил-3-ил)-фосфана (Xphos, 0,9 мг, 1,9 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 мг, 0,048 ммоль) в DMF (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и

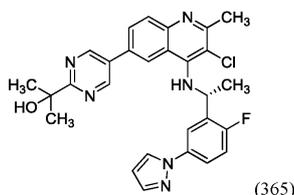
фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-60% В в течение 18 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(пирролидин-1-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,5 мг, выход 15%).

LC/MS (M+H): 506; время удерживания согласно LC: 1,58 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (с, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,82 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,74-6,65 (м, 2H), 6,28-6,20 (м, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 3,02 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 1,76 (ушир. с, 4H), 1,67 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 365.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Раствор примера 316 (20 мг, 38 мкмоль), 1H-пиразола (25 мг, 0,37 ммоль), йодида меди(I) (1,4 мг, 7,6 мкмоль), N1,N2-димилэтан-1,2-диамина (20 мкл, 0,2 ммоль) и карбоната калия (26 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Смесь нагревали в герметизированной ударопрочной пробирке при 110°C в течение 20 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли концентрированным NH<sub>4</sub>OH (0,1 мл) и MeOH (1 мл). Суспензию фильтровали, и очищали фильтрат методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 25-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (5,4 мг, выход 27%).

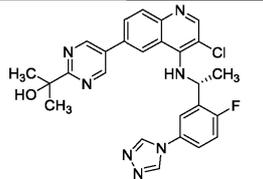
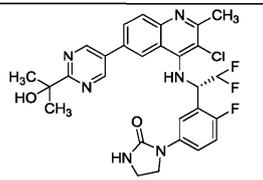
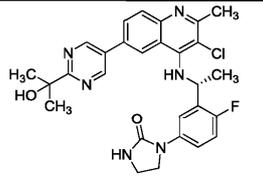
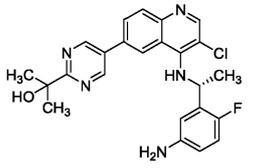
LC/MS (M+H): 517; время удерживания согласно LC: 2,03 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=3,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,20 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,70-5,59 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 15, получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза примера 365.

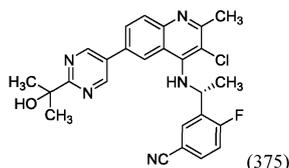
Таблица 15

Прим. №	Структура	MS (M <sup>-1</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
366		503	1,91	A
367		522	1,71	A
368		485	1,87	A
369		536	1,57	A
370		521	1,62	A

371		504	1,82	A
372		571	1,72	A
373		535	1,72	A
374		452	1,77	A

Пример 375.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-этил)-4-фторбензонитрил



Перемешанный раствор примера 316 (15 мг, 28 мкмоль), дицианоцинк (7 мг, 57 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3 мг, 2,8 мкмоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-бифенила (2,4 мг, 5,7 мкмоль) и цинка (4 мг, 57 мкмоль) в DMF (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-50% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензонитрила (7,9 мг, выход 59%).

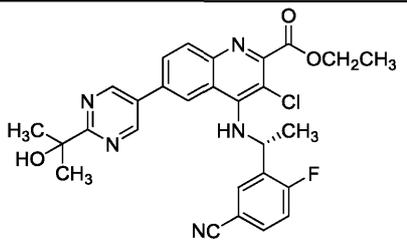
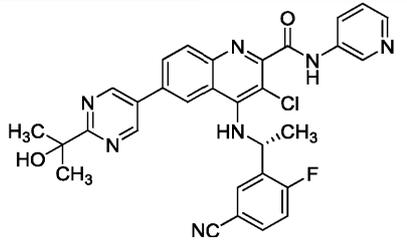
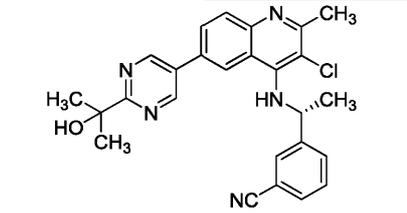
LC/MS (M+H): 476; время удерживания согласно LC: 1,99 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 2H), 8,59 (ушир. с, 1H), 8,24-8,17 (м, 2H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,78 (ушир. с, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 16, получали способом, аналогичным описанному для примера 375.

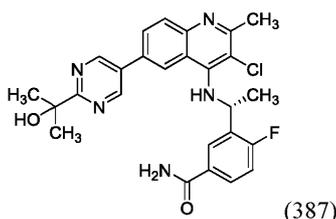
Таблица 16

Прим. №	Структура	MS (M <sup>+1</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
376		462	1,94	A
377		560	1,61	A
378		512	1,94	A
379		480	2,00	A
380		512	1,92	A
381		516	1,95	A
382		494	2,10	A
383		476	2,02	A

384		534	0,96	C
385		582	0,76	C
386		458	1,91	A

Пример 387.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамид



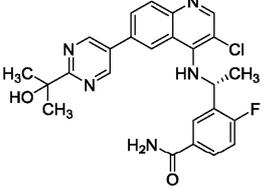
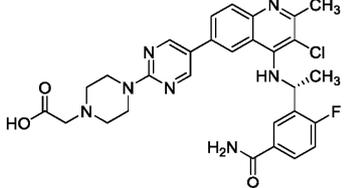
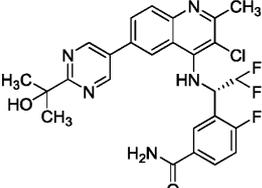
К раствору примера 375 (89 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1 М NaOH (0,38 мл, 0,38 ммоль) и 30 мас.% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,35 мл, 3,43 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания MeOH, полученную суспензию нейтрализовали добавлением 1 М HCl (0,38 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенный EtOAc-слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 12 г, 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензамида (79 мг, выход 84%).

LC/MS (M+H): 494; время удерживания согласно LC: 0,63 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,79 (с, 2H), 8,11 (дд, J=7,2, 2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=8,5, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=9,8, 8,6 Гц, 1H), 5,35-5,26 (м, 1H), 5,15 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,50 (д, J=2,9 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,67 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 17, получали, следуя методике, сходной с описанной для синтеза примера 387.

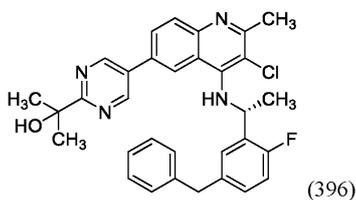
Таблица 17

Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
388		480	1,58	A
389		578	1,38	A
390		530	1,63	A

391		534	1,66	A
392		498	1,63	A
393		512	1,71	A
394		494	1,61	A
395		600	0,67	C

Пример 396.

(R)-2-(5-(4-((1-(5-Бензил-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



К перемешанной во флаконе суспензии хлорида лития (37 мг, 0,877 ммоль) и цинка (57 мг, 0,877 ммоль) в THF (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли этилендибромид (2,5 мкл, 0,029 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 5 мин и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли TMS-Cl (0,8 мкл, 5,85 мкмоль) и перемешивали смесь в течение 20 мин. К суспензии активированного цинка при комнатной температуре по каплям добавляли бензилбромид (70 мкл, 0,585 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали смесь в течение ночи. После отстаивания остатка цинка, верхний мутный раствор (0,256 мл, приблизительно 0,3 ммоль) переносили при комнатной температуре в дегазированный перемешанный раствор примера 316 (17 мг, 0,032 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,7 мг, 3,2 мкмоль) и 2(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (X-Phos, 3 мг, 6,42 мкмоль) в DMF (0,5 мл). Смесь нагревали в герметизированном флаконе при 60°C в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали добавлением 1 М HCl (128 мкл), разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 50-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(4-((1-(5-бензил-2-

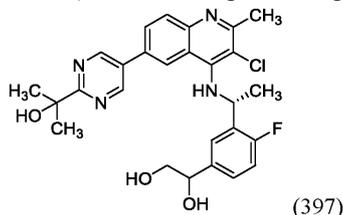
фторфенил)этил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (4,5 мг, выход 25%).

LC/MS (M+H): 541; время удерживания согласно LC: 2,56 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 7,03-6,88 (м, 4H), 6,38 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,67-5,57 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 397.

1-(3-((R)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1,2-диол (смесь диастереоизомеров)



К перемешанному раствору примера 330 (16 мг, 34 мкмоль) в THF (0,5 мл) и 50 мас.% NMO в воде (0,014 мл, 0,067 ммоль) при комнатной температуре добавляли 2,5 мас.% раствор тетраоксида осмия в t-BuOH (10 мкл, 1 мкмоль). Спустя 3 ч, смесь фильтровали. Половину фильтрата (приблизительно 17 мкмоль) очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-100% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением 1-(3-((R)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1,2-диола (2,7 мг, выход 31%).

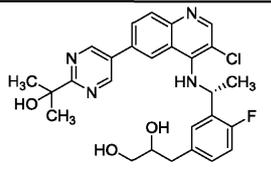
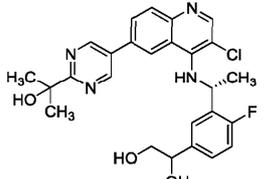
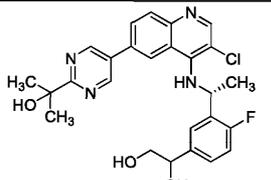
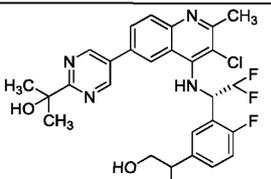
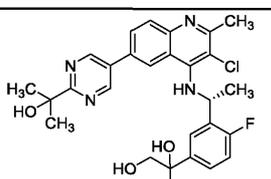
LC/MS (M+H): 511; время удерживания согласно LC: 1,53 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (д, J=7,9 Гц, 2H), 8,48 (д, J=12,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,37 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 5,62-5,51 (м, 1H), 5,28-5,20 (м, 1H), 4,43 (дд, J=10,4, 4,9 Гц, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,64 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,55 (с, 6H).

Примеры, представленные в табл. 18, получали в соответствии с общими методиками, использованными для получения примера 397.

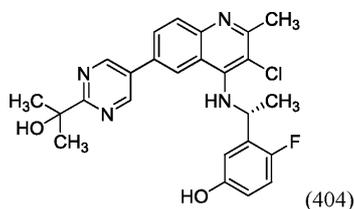
Таблица 18

Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC t <sub>R</sub> (мин)	Условия HPLC
398	<p>смесь диастереоизомеров</p>	497	1,45	А

399		511	1,64	A
	смесь диастереоизомеров			
400		497	1,45	A
	диастереоизомер 1			
401		497	1,56	A
	диастереоизомер 2			
402		547	1,57	A
	смесь диастереоизомеров			
403		525	1,62	A
	смесь диастереоизомеров			

Пример 404.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенол



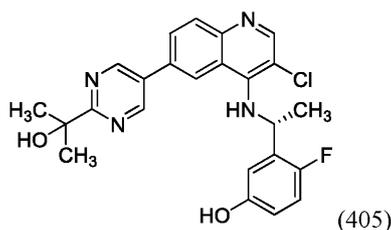
Перемешанный раствор примера 316 (15 мг, 28 мкмоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (2,4 мг, 5,7 мкмоль), KOH (6,4 мг, 0,11 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,6 мг, 2,8 мкмоль) в смеси диоксана (0,25 мл) и воды (0,25 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 95°C в течение 1 ч, нейтрализовали добавлением 1 М HCl (113 мкл), разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенола (2,7 мг, выход 31%).

LC/MS (M+H): 467; время удерживания согласно LC: 1,81 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 2H), 8,65 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,65-6,59 (м, 1H), 5,83 (ушир. с, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 405.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенол



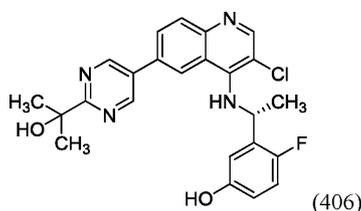
С использованием методики, сходной с описанной для синтеза примера 404, пример 318 (3,8 мг, 7,3 мкмоль) преобразовывали до (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенола (0,7 мг, выход 21%).

LC/MS (M+H): 453; время удерживания согласно LC: 1,75 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (с, 2H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,56 (ушир. с, 1H), 5,74 (д, J=7,4 Гц, 1H), 1,63 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 406.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(5-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



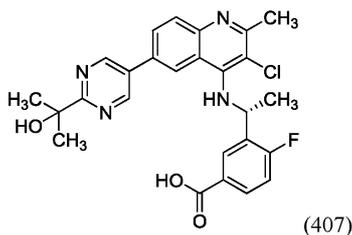
Раствор примера 316 (10 мг, 0,019 ммоль) и хлорида меди(I) (1,9 мг, 0,019 ммоль) в NMP (0,5 мл) обрабатывали микроволнами при 220°C в течение 15 мин. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 45-90% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(5-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (4,5 мг, выход 49%).

LC/MS (M+H): 485; время удерживания согласно LC: 2,32 мин (условия А);

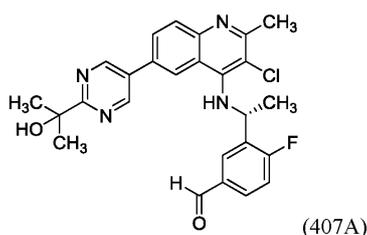
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (ушир. с, 2H), 8,47 (ушир. с, 1H), 8,06 (ушир. с, 1H), 7,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,13 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,52 (ушир. с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,63 (м, 9H).

Пример 407.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойная кислота



Промежуточный продукт 407А. (R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегид



К половине фильтрата из примера 397 (приблизительно 17 мкмоль) добавляли перйодат натрия (29 мг, 0,14 ммоль) и воду (0,1 мл). Спустя 30 мин, смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Половину фильтрата (приблизительно 8,5 мкмоль) концентрировали и использовали на следующей стадии.

Пример 407.

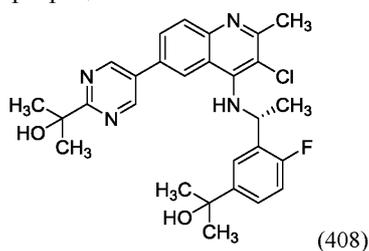
К смеси (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида (приблизительно 8,5 мкмоль), дигидрофосфата натрия (5 мг, 42 мкмоль), воды (50 мкл) и 2 М 2-метил-2-бутена в THF (146 мкл, 0,292 ммоль) добавляли хлорит натрия (3,8 мг, 0,042 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойной кислоты (3,9 мг, выход 93%).

LC/MS (M+H): 495; время удерживания согласно LC: 1,26 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,13 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,62 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,66-5,57 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

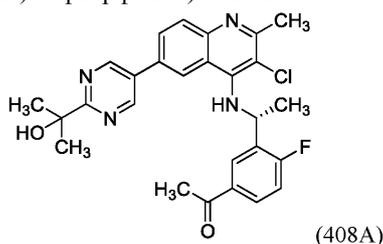
Пример 408.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-олатрифторацетат



(408)

Промежуточный продукт 408А. (R)-1-(3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этанон



(408A)

Перемешанный раствор примера 316 (15 мг, 28 мкмоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (11 мг, 31 мкмоль) и хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,9 мг, 2,8 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 4 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением (R)-1-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этанона (8 мг, выход 57%).

LC/MS (M+H): 493; время удерживания согласно LC: 0,70 мин (условия С).

Пример 408.

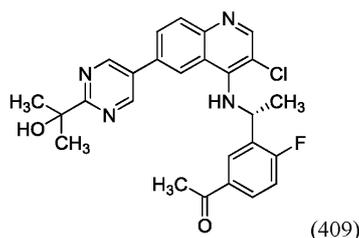
К 3 М раствору метилмагнийбромида (0,05 мл, 0,15 ммоль) в эфире при -20°C добавляли раствор (R)-1-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхиолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этанона (промежуточный продукт 418А, 8 мг, 16 мкмоль) в эфире (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, гасили добавлением насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×2 мл). Объединенные EtOAc-экстракты концентрировали, растворяли в MeOH (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхиолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (4,7 мг, выход 39%).

LC/MS (M+H): 509; время удерживания согласно LC: 1,95 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 2H), 8,69 (ушир. с, 1H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,02 (т, J=9,5 Гц, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 409.

(R)-1-(3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1-он



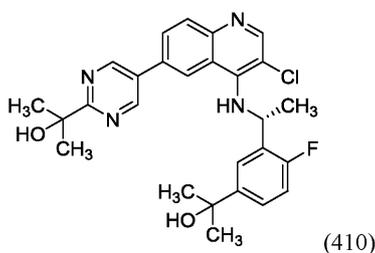
Следуя методике, аналогичной описанной для синтеза промежуточного продукта 408А, пример 318 преобразовывали до (R)-1-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этан-1-она.

LC/MS (M+H): 479; время удерживания согласно LC: 1,91 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,26-8,18 (м, 2H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,91 (ушир. с, 1H), 7,29 (т, J=9,3 Гц, 1H), 5,95-5,88 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 410.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол

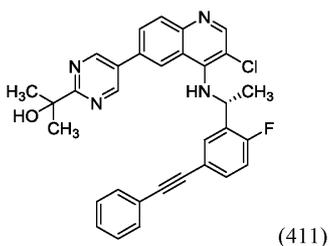


Следуя методике, аналогичной описанной для синтеза примера 408, пример 409 (8 мг, 17 мкмоль) преобразовывали до (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (0,5 мг, выход 6%).

LC/MS (M+H): 495; время удерживания согласно LC: 1,70 мин (условия А).

Пример 411.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(фенилэтинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



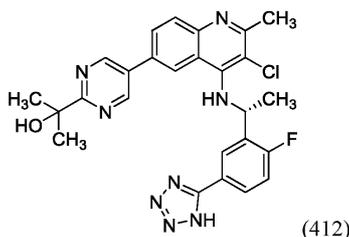
Перемешанную суспензию примера 318 (10 мг, 19 мкмоль), этилбензола (3 мг, 29 мкмоль), хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (3 мг, 4 мкмоль) и йодида меди(I) (0,4 мг, 2 мкмоль) в толуоле (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Добавляли ТЕА (5,40 мкл, 39 мкмоль). Смесь снова дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом и нагревали герметизированном ударопрочном флаконе при 90°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(фенилэтинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (0,8 мг, выход 6%).

LC/MS (M+H): 537; время удерживания согласно LC: 2,50 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 2H), 8,79 (ушир. с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 3H), 7,39 (д, J=3,7 Гц, 3H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,86 (ушир. с, 1H), 1,71 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,55 (с, 6H).

Пример 412.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



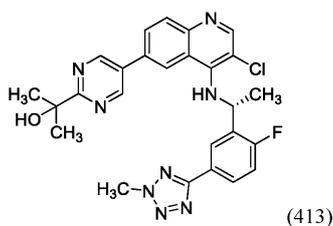
Раствор примера 375 (20 мг, 42 мкмоль) и азидотрибутилстаннана (28 мг, 84 мкмоль) в NMP (0,5 мл) обрабатывали микроволнами при 180°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и очищали фильтрат методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-70% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (2,4 мг, выход 10%).

LC/MS (M+H): 519; время удерживания согласно LC: 1,53 мин (условия А);

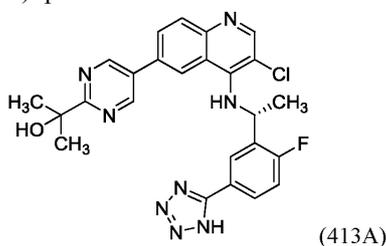
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,29 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,67-5,58 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 413.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 413А. (R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Следуя методике, аналогичной описанной для синтеза примеров 375 и 412, пример 318 (30 мг, 58 мкмоль) преобразовывали в два приема до содержащего примеси раствора (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола в NMP.

LC/MS (M+H): 505; время удерживания согласно LC: 0,67 мин (условия С).

Пример 413.

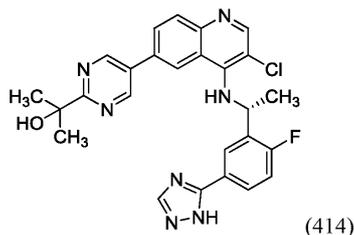
К неочищенному раствору промежуточного продукта 413А в NMP добавляли карбонат калия (54 мг, 0,391 ммоль) и йодметан (0,036 мл, 0,582 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (2,8 мг, выход 9%).

LC/MS (M+H): 519; время удерживания согласно LC: 1,96 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (с, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,41 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (ушир. с, 1H), 7,29 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,88-5,77 (м, 1H), 4,34 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 414.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1Н-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



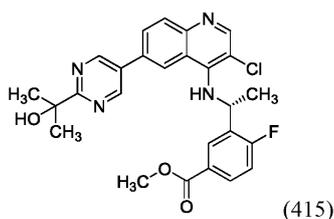
Раствор примера 388 (35 мг, 73 мкмоль) в 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамиине (0,5 мл, 4 ммоль) нагревали при 120°C в течение 2 ч в герметизированном ударопрочном флаконе. Избыток 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина удаляли путем упаривания. Остаток растворяли в уксусной кислоте (0,5 мл, 9 ммоль). К раствору добавляли 35 мас.% водный раствор гидразина (66 мкл, 0,7 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Неочищенное вещество разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (7,6 мг, выход 21%).

LC/MS (M+H): 504; время удерживания согласно LC: 1,69 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=7,3 Гц, 2H), 8,12 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 7,22 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,87-5,77 (м, 1H), 1,71 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 415.

Метил-(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензоат



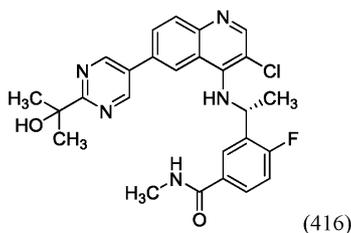
Перемешанный раствор примера 318 (50 мг, 97 мкмоль) и аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мг, 9,7 мкмоль) в DMF (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли монооксидом углерода. Добавляли TEA (41 мкл, 0,29 ммоль) и MeOH (39 мкл, 0,97 ммоль). Смесь снова дважды вакуумировали и обратно заполняли монооксидом углерода. Реакционную пробирку герметизировали и обрабатывали микроволнами при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь обрабатывали 10% LiCl (4 мл) и фильтровали. Твердое вещество собирали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 4 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением метил-(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензоата (18,6 мг, выход 39%).

LC/MS (M+H): 495; время удерживания согласно LC: 2,08 мин (условия А);

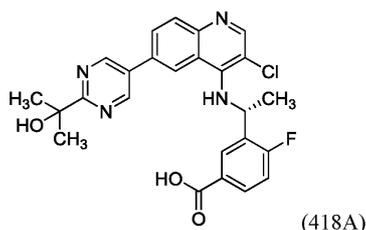
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,26 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,83-5,71 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 416.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N-метилбензамид



Промежуточный продукт 418А. (R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойная кислота



К раствору примера 415 (15 мг, 30 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли 1 М раствор NaOH (250 мкл, 250 мкмоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали. Полученный белый остаток растирали с раствором HCl (0,25 мл 1 М HCl разбавляли 4 мл воды), а затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2 мл) и сушили в условиях вакуума с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензойной кислоты (10,4 мг, 22 мкмоль, выход 71%).

LC/MS (M+H): 481; время удерживания согласно LC: 0,66 мин (условия C).

Пример 418.

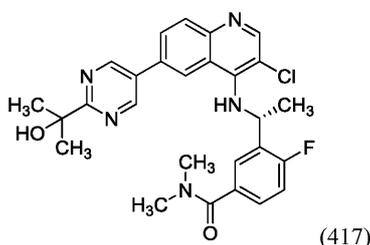
Раствор промежуточного продукта 418А (5 мг, 10,4 мкмоль), 8 М метанамина в EtOH (13 мкл, 104 мкмоль) и BOP (8 мг, 18 мкмоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N-метилбензамида (2,9 мг, выход 56%).

LC/MS (M+H): 494; время удерживания согласно LC: 1,71 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (с, 2H), 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,36 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,18-8,11 (м, 2H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,82-5,73 (м, 1H), 2,71 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,68 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 417.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N,N-диметилбензамид



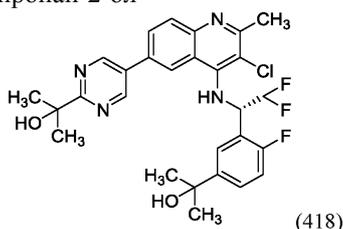
Раствор промежуточного продукта 416А (5 мг, 10,4 мкмоль), 2 М диметиламина в MeOH (0,052 мл, 104 мкмоль) и BOP (8 мг, 18 мкмоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 20-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фтор-N,N-диметилбензамида (3,8 мг, выход 72%).

LC/MS (M+H): 508; время удерживания согласно LC: 1,72 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (ушир. с, 2H), 8,73 (ушир. с, 1H), 8,52 (ушир. с, 1H), 8,14 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,27 (ушир. с, 1H), 6,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,81 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,83 (ушир. с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (ушир. с, 6H).

Пример 418.

(S)-2-(5-(3-Хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Следуя общей методике двустадийного синтеза примера 408, пример 320 (17 мг, 30 мкмоль) преобразовывали до (S)-2-(5-(3-хлор-4-((2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этил)амино)-2-

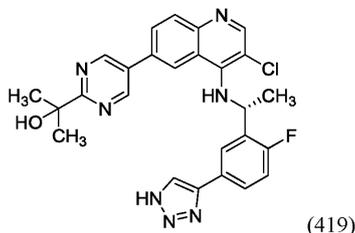
метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (3,4 мг, выход 20%).

LC/MS (M+H): 545; время удерживания согласно LC: 1,90 мин (условия А);

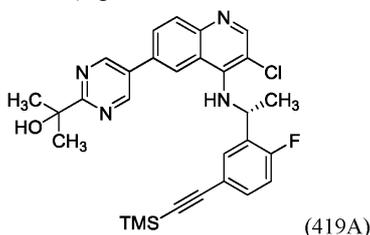
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,06 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,67-6,40 (м, 1H), 5,64 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 1,22 (с, 3H).

Пример 419.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 419А. (R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-((триметил-силил)этинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 419А получали в соответствии с общей методикой, аналогичной описанной для примера 411, путем преобразования примера 318 (50 мг, 97 мкмоль) до (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-((триметилсилил)этинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (31 мг, выход 59%).

LC/MS (M+H): 533; время удерживания согласно LC: 0,93 мин (условия С).

Пример 419.

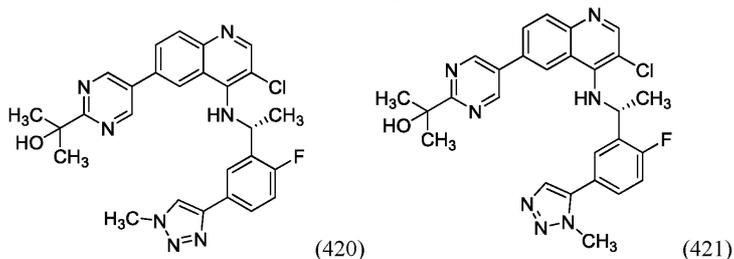
К раствору L-аскорбиновой кислоты (2 мг, 11 мкмоль), азида натрия (2 мг, 31 мкмоль), сульфата меди(II) (0,9 мг, 5,6 мкмоль) и карбоната калия (7 мг, 51 мкмоль) в воде (0,14 мл) добавляли раствор (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-((триметилсилил)этинил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (промежуточный продукт 419А, 15 мг, 28 мкмоль) в смеси MeOH (0,28 мл) и THF (0,28 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Две пятых неочищенного продукта (приблизительно 11,2 мкмоль) фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,5 мг, выход 25%).

LC/MS (M+H): 504; время удерживания согласно LC: 1,79 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (ушир. с, 2H), 8,78 (ушир. с, 1H), 8,56 (ушир. с, 1H), 8,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 5,84 (ушир. с, 1H), 1,73 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,57 (ушир. с, 6H).

Примеры 420 и 421.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (420) и (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (421)



К раствору трех пятых неочищенного продукта из промежуточного примера 419В (приблизительно 16,8 мкмоль) добавляли йодметан (1,9 мкл, 31 мкмоль) и пиридин (11 мкл, 141 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 10-55% В в течение 19 мин, затем вы-

держивание в течение 5 мин при 100% В) с получением чистого элюируемого первым изомера и содержащего примеси элюируемого вторым изомера. Содержащий примеси элюируемый вторым изомер дополнительно очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 40-80% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В). Исследования абсолютной стереохимии двух элюируемых изомеров не проводили.

Аналитические данные для элюируемого первым изомера (2,2 мг, выход 25%):

LC/MS (M+H): 518; время удерживания согласно LC: 1,81 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (ушир. с, 2H), 8,83 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26-8,16 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 4,05 (с, 2H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

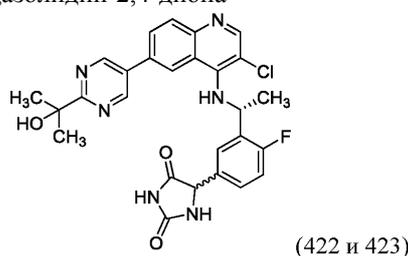
Аналитические данные для элюируемого вторым изомера (1,5 мг, выход 20%):

LC/MS (M+H): 518; время удерживания согласно LC: 2,01 мин (условия А);

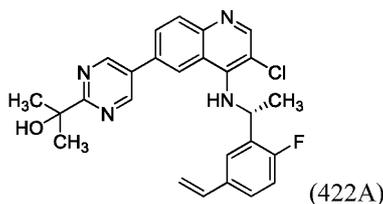
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (с, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,22-7,91 (м, 4H), 7,67 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,87-5,75 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Примеры 422 и 423.

Диастереоизомеры 5-(3-((R)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидрокси-пропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)имидазолидин-2,4-диона



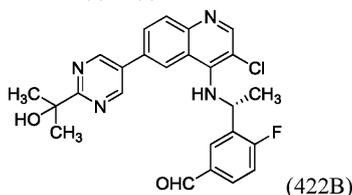
Промежуточный продукт 422A. (R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)-хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Следуя методике, аналогичной описанной для синтеза примера 330, пример 318 (100 мг, 194 мкмоль) преобразовывали до (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (60 мг, выход 67%).

LC/MS (M+H): 463; время удерживания согласно LC: 0,77 мин (условия С).

Промежуточный продукт 422B. (R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегид



Следуя методике, аналогичной описанной для промежуточного продукта 407А, (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-винилфенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (60 мг, 130 мкмоль) преобразовывали до (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида (48 мг, выход 80%).

LC/MS (M+H): 465; время удерживания согласно LC: 0,71 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,95 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=7,3, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 2H), 5,48-5,37 (м, 1H), 5,13 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 1,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,67 (с, 6H).

Примеры 422 и 423.

Перемешанный раствор альдегида из промежуточного примера 422В (10 мг, 22 мкмоль), цианида натрия (1,3 мг, 26 мкмоль) и бикарбоната аммония (4,59 мг, 0,058 ммоль) в смеси EtOH (0,4 мл) и воды (0,1 мл) нагревали в герметизированном ударопрочном флаконе при 90°C в течение 50 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-55% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с

получением частично разделенных двух диастереоизомеров. Аналитические данные для первого диастереоизомера (1,3 мг, выход 11%, с примесью ~10% второго диастереоизомера): LC/MS (M+H): 535; время удерживания согласно LC: 1,40 мин (условия А);

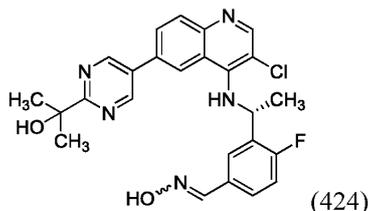
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27-9,21 (м, 2H), 8,74-8,66 (м, 1H), 8,46 (ушир. с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,77 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 1,69-1,62 (м, 3H), 1,57 (с, 6H).

Аналитические данные для второго диастереоизомера (1,5 мг, выход 12%, с примесью ~50% первого диастереоизомера):

LC/MS (M+H): 535; время удерживания согласно LC: 1,40 мин (условия А). Абсолютную стереохимию двух пиков не определяли.

Пример 424.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегидоксим



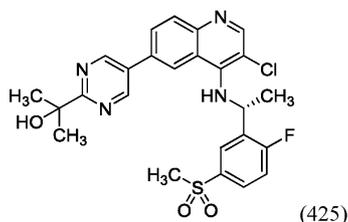
Раствор (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида (промежуточный продукт 422В, 10 мг, 22 мкмоль) и гидросиламина гидрохлорида (1,8 мг, 26 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Половину раствора (приблизительно 11 мкмоль) очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегидоксида (2 мг, выход 40%).

LC/MS (M+H): 480; время удерживания согласно LC: 1,87 мин (условия А);

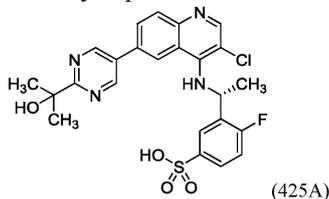
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (ушир. с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,16 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 1,68 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Пример 425.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 425А. 3-((R)-1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензолсульфиновая кислота



Раствор примера 318 (30 мг, 58 мкмоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (4 мг, 5,8 мкмоль), метабисульфита калия (26 мг, 116 мкмоль), формиата калия (11 мг, 128 мкмоль), тетрабутиламмония бромида (21 мг, 64 мкмоль) и 1,10-фенантролина (3 мг, 17 мкмоль) в DMSO (1 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку нагревали при 70°C в течение 9,5 ч. Треть полученной смеси (приблизительно 19,3 мкмоль) использовали на следующей стадии.

Пример 425.

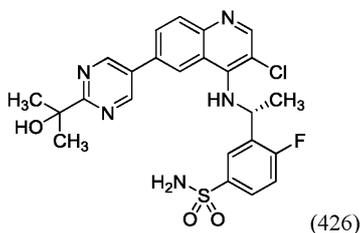
К трети неочищенного реакционного раствора (промежуточный продукт 425А, приблизительно 19,3 мкмоль) добавляли йодметан (13 мг, 87 мкмоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола.

ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (1,8 мг, выход 13%).

LC/MS (M+H): 515; время удерживания согласно LC: 1,81 мин (условия А).

Пример 426.

(R)-3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензолсульфонамид

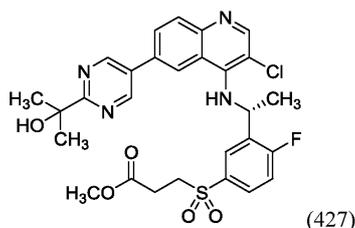


К оставшимся двум третям неочищенного реакционного раствора промежуточного продукта 425А (приблизительно 38,7 мкмоль) добавляли гидросиламин-О-сульфовую кислоту (26 мг, 233 мкмоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия В: градиент: 0-40% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензолсульфонамида трифторацетата (0,7 мг, выход 3%).

LC/MS (M+H): 516; время удерживания согласно LC: 1,50 мин (условия А).

Пример 427.

Метил-(R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)сульфонил)пропаноат



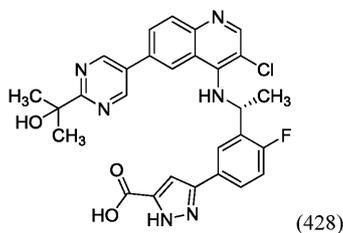
Раствор примера 318 (20 мг, 39 мкмоль), 3-метокси-3-оксопропан-1-сульфината натрия (20 мг, 116 мкмоль) и йодида меди(I) (22 мг, 116 мкмоль) в DMSO (0,5 мл) нагревали в герметизированном ударопрочном флаконе при 120°C в течение 4,5 ч. Полученную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-метил-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)сульфонил)пропаноата (3 мг, выход 13%).

LC/MS (M+H): 587; время удерживания согласно LC: 1,87 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18-8,11 (м, 2H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,86-5,78 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 4H), 1,71 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 428.

(R)-3-(3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



Раствор примера 318 (50 мг, 97 мкмоль), этил-3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (75 мг, 175 мкмоль) и хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (7 мг, 10 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Герметизированную пробирку нагревали при 90°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь делили на две равные части. К половине реакционной смеси (приблизительно 48,5 мкмоль) добавляли 1 М раствор NaOH (0,5 мл, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением

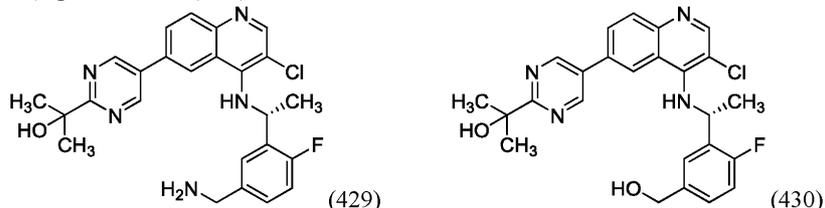
(R)-3-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,9 мг, выход 3%).

LC/MS (M+H): 547; время удерживания согласно LC: 1,42 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (ушир. с, 2H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,14-8,04 (м, 2H), 7,98 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,60 (ушир. с, 1H), 5,77 (ушир. с, 1H), 1,69 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,56 (ушир. с, 6H).

Примеры 429 и 430.

(R)-2-(5-(4-((1-(5-(Аминометил)-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (429) и (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (430)



Раствор (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида (промежуточный продукт 422В, 33 мг, 71 мкмоль), ацетата аммония (72 мг, 934 мкмоль) и цианборгидрида натрия (15 мг, 239 мкмоль) в этаноле (1 мл) обрабатывали микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Неочищенное вещество разбавляли MeOH (1 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(4-((1-(5-(аминометил)-2-фторфенил)этил)амино)-3-хлорхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 429, 8,1 мг, выход 22%) в виде элюируемого первым продуктом и (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)хинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 430, 1,5 мг, выход 4%) в виде элюируемого вторым продуктом.

Аналитические данные для примера 429:

LC/MS (M+H): 466; время удерживания согласно LC: 1,41 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 7,06 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 1,65 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

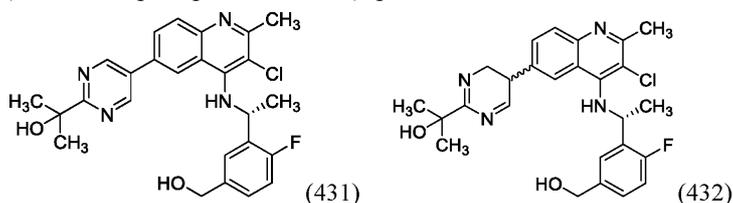
Аналитические данные для примера 430:

LC/MS (M+H): 467; время удерживания согласно LC: 1,71 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (с, 2H), 8,72 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,16 (ушир. с, 1H), 7,05 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,81-5,72 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 1,65 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,57 (с, 6H).

Примеры 431 и 432.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол и (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)-4,5-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ол



К раствору (R)-3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторбензальдегида (промежуточный продукт 407А, 24,6 мг, 51 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (6,6 мг, 174 мкмоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин, гасили добавлением насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×1 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали, растворяли в MeOH (6 мл) и фильтровали. Одну треть фильтрата (2 мл) очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (пример 431, 2,1 мг, выход 8%). Оставшийся фильтрат (4 мл) очищали методом препаративной HPLC (условия С: градиент: 0-100% В в течение 10 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В) с получением дополнительно (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (5,8 мг, выход 17%) в виде элюируемого вторым продуктом и 2-(5-(3-хлор-4-(((R)-1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)-4,5-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ола

трифторацетата (пример 432, 6,1 мг, выход 18%) в виде элюируемого первым продукта.

Аналитические данные для примера 431:

LC/MS (M+H): 481; время удерживания согласно LC: 0,66 мин (условия C);

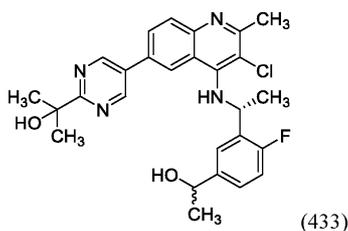
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,11 (дд, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 5,93 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,83 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,64 (с, 6H).

Аналитические данные для примера 432: LC/MS (M+H): 483; время удерживания согласно LC: 0,56 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00-7,95 (м, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,52 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,14 (дд, J=10,4, 8,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,87 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,59-4,54 (м, 3H), 4,53-4,31 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H).

Пример 433.

2-(5-(3-Хлор-4-(((1R)-1-(2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



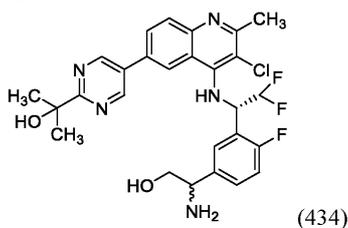
Следуя методике, аналогичной описанной для синтеза примера 431, (R)-1-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)этанон (промежуточный продукт 408А, 15 мг, 31 мкмоль) преобразовывали до смеси диастереоизомеров 2-(5-(3-хлор-4-(((1R)-1-(2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола трифторацетата (5,4 мг, выход 26%).

LC/MS (M+H): 495; время удерживания согласно LC: 0,69 мин (условия C);

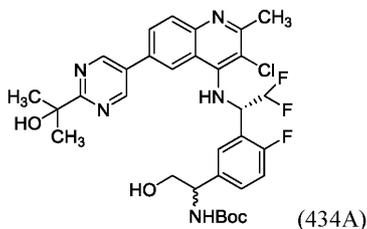
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (дд, J=9,0, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=5,0, 2,3 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,08 (дд, J=10,3, 8,5 Гц, 1H), 5,89 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,79 (квint, J=6,1 Гц, 1H), 2,85 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,83 (дд, J=6,6, 2,0 Гц, 3H), 1,64 (с, 6H), 1,37 (дд, J=11,1, 6,5 Гц, 3H).

Пример 434.

2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-Амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Промежуточный продукт 434А. трет-Бутил-(1-(3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-карбамат



К раствору трет-бутил-(4-хлорбензоил)оксикарбамат (25 мг, 93 мкмоль) в ацетонитриле (0,25 мл) добавляли 2,5 мас.% раствор тетраоксида осмия в t-BuOH (27 мкл, 2,7 мкмоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, полученный раствор добавляли к суспензии примера 352 (34 мг, 66 мкмоль) в ацетонитриле (0,25 мл), а затем добавляли воду (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В отдельном флаконе, к раствору трет-бутил-(4-хлорбензоил)оксикарбамата (25 мг, 93 мкмоль) в ацетонитриле (0,25 мл) дополнительно добавляли 2,5 мас.% тетраоксид осмия в t-BuOH (127 мкл, 12,7 мкмоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, этот раствор добавляли к реакционной смеси. Спустя 8 суток, неочищенное ве-

шество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж ISCO 4 г, 0-100% EtOAc в гексанах, затем 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением трет-бутил-(1-(3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (14 мг, выход 33%). Региохимию реакции аминогидроксилирования оценивали приблизительно.

LC/MS (M+H): 646; время удерживания согласно LC: 0,77 мин (условия С).

Пример 434.

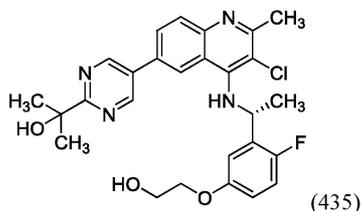
К раствору трет-бутил-(1-(3-((S)-1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2,2-дифторэтил)-4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (промежуточный продукт 434А, 12,3 мг, 19 мкмоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,25 мл, 1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной LC/MS (условия А: градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением 2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)-3-хлор-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (5,2 мг, выход 50%).

LC/MS (M+H): 546; время удерживания согласно LC: 1,37 мин (условия А);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,05 (ушир. с, 2H), 8,48-8,41 (м, 1H), 8,36 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,03-7,91 (м, 1H), 7,69-7,53 (м, 1H), 7,42-7,25 (м, 1H), 6,62-6,10 (м, 2H), 4,95 (дт, J=9,9, 3,1 Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 435.

(R)-2-(5-(3-Хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



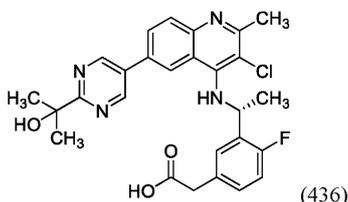
Суспензию примера 316 (20 мг, 38 мкмоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 мг, 113 мкмоль) и хлорида меди(II) (1,4 мг, 10,4 мкмоль) в этиленгликоле (0,5 мл, 9 ммоль) нагревали в герметизированном ударопрочном флаконе при 130°C в течение 20 ч. Полученную смесь очищали методом препаративной HPLC (условия С: градиент: 0-100% растворителя В в течение 10 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В) с получением содержащего примеси продукта. Путем последующей очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (2×картридж ISCO 4 г, 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) получали (R)-2-(5-(3-хлор-4-((1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)этил)амино)-2-метилхинолин-6-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (3,1 мг, выход 15%).

LC/MS (M+H): 511; время удерживания согласно LC: 0,71 мин (условия С);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (с, 2H), 8,05 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,80 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,82 (дт, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 5,19 (ушир. с, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,09-4,04 (м, 2H), 3,96 (кв, J=3,9 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,69 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,67 (д, J=1,6 Гц, 6H).

Пример 436.

(R)-2-(3-(1-((3-Хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)-этил)-4-фторфенил)уксусная кислота



К раствору примера 323 (6,7 мг, 0,014 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (6,4 мг, 0,015 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (2 мл). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 0,5 ч. Органический слой разделяли и концентрировали. Полученный твердый остаток смешивали с дигидрофосфатом натрия (8,12 мг, 0,068 ммоль), хлоритом натрия (6,12 мг, 0,068 ммоль) и 2 М раствором 2-метил-2-бутена в THF (0,237 мл, 0,474 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной обращенно-фазовой HPLC (условия С, 0-100% растворителя В в течение 10 мин, затем выдерживание в течение 2 мин при 100% В) с получением (R)-2-(3-(1-((3-хлор-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метилхинолин-4-ил)амино)этил)-4-фторфенил)уксусной кислоты трифторацетата (2,3 мг, выход 23%).

LC/MS (M+H): 509; время удерживания согласно LC: 0,68 мин (условия C);

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,85 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,15 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,08 (дд, J=10,4, 8,4 Гц, 1H), 5,97-5,89 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,85 (с, 3H).

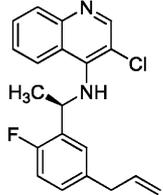
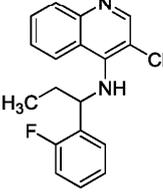
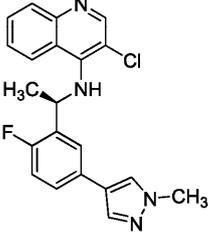
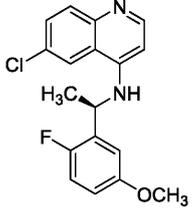
Дополнительные примеры, полученные в соответствии с методиками, использованными для получения примеров 1-436, или сходными методиками, представлены в табл. 19.

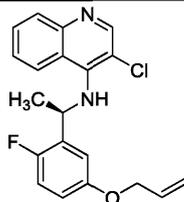
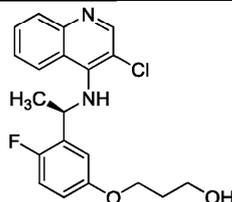
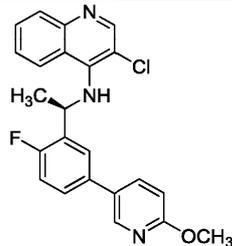
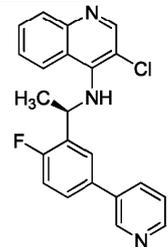
Таблица 19

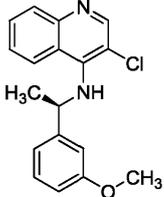
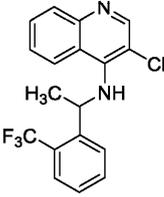
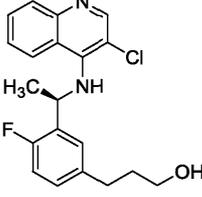
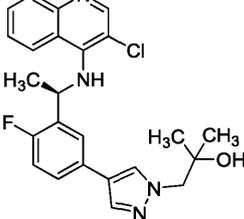
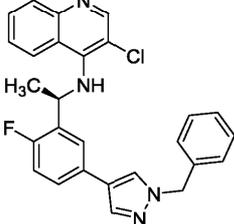
Прим. №	Структура	MS (M <sup>+</sup> ) получен.	HPLC <i>t<sub>R</sub></i> (мин)	Условия HPLC
437		493	0,66	C
438		507	0,66	C
439		509	0,68	C
440		529	0,69	C
441		451	2,112	A

442		513	1,925	A
443		543	2,018	A
444		525	1,816	A
445		540	0,66	C
446		541	0,71	C

447		533,9	1,47	A
448		551,7	1,58	A
449		503,7	0,71	C
450		450,8	0,65	C
451		330,7	0,73	C

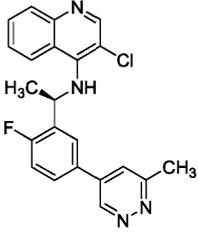
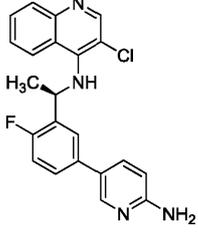
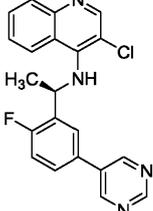
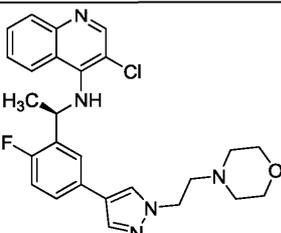
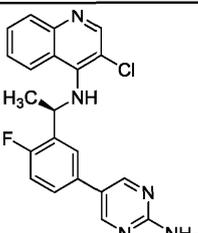
452		340,8	0,82	C
453		315,2	2,21	F
454		380,9	1,91	F
455		367,2	1,87	F
456		331,1	1,81	F

457		356,7	0,78	C
458		375,0	1,77	F
459		377,0	2,47	F
460		408,0	2,23	F
461		378,3	1,90	F

462		313,3	1,96	F
463		351,1	2,26	F
464		359,2	1,77	F
465		439,1	1,92	F
466		457,3	2,21	F

467		454,3	2,12	F
468		378,1	1,97	F
469		437,1	1,99	F
470		360,7, 362,7	0,75	C
471		417,0	2,11	F

472		449,2	2,16	F
473		395,2	1,96	F
474		395,3	1,96	F
475		392,2	1,95	F
476		331,1	2,08	F

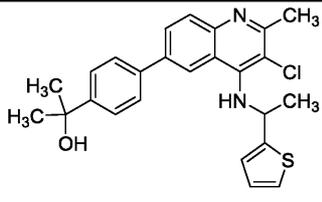
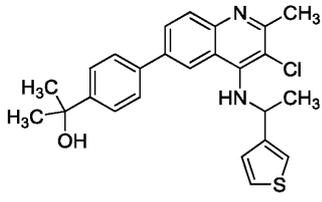
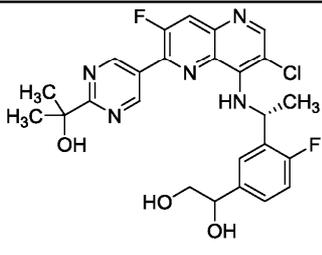
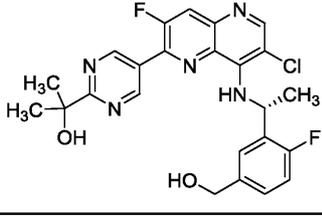
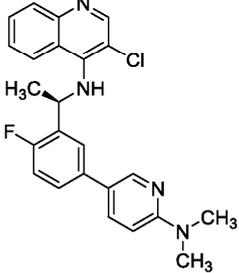
477		393,2	1,69	F
478		393,2	1,78	F
479		379,0	1,78	F
480		480,1	1,80	F
481		394,2	1,66	F

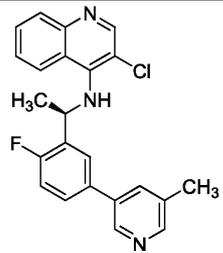
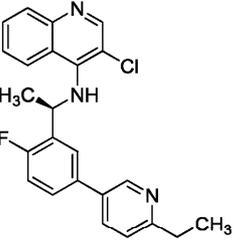
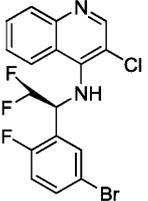
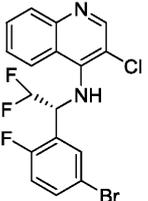
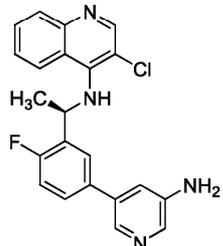
482		478,0	1,739	A
483		489,4	2,015	A
484		503,0	1,661	A
485		536,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,84	C
486		522,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,85	C

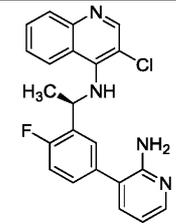
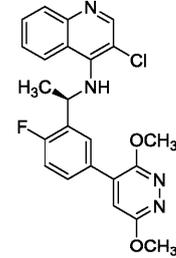
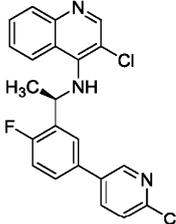
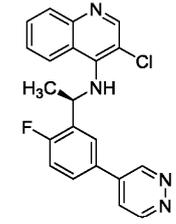
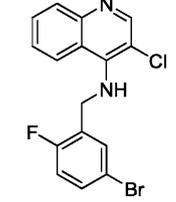
487		535,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
488		552,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,76	C
489		517,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,91	C
490		419,0 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
491		566,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,71	C

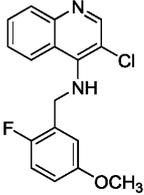
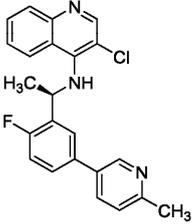
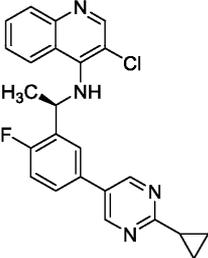
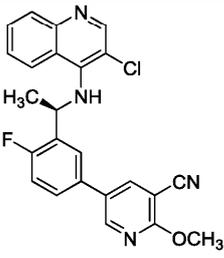
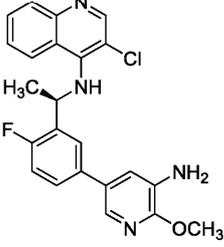
492		552,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
493		535,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,79	C
494		532,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,93	C
495		518,1 (M+H) <sup>+</sup>	1,01	C
496		536,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,78	C

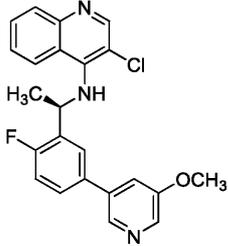
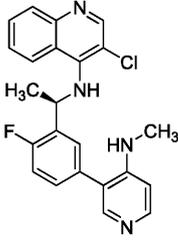
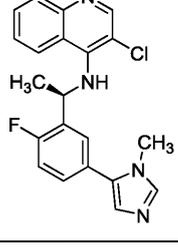
497		549,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,73	C
498		517,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,93	C
499		531,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,87	C
500		449,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,80	C
501		522,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,85	C

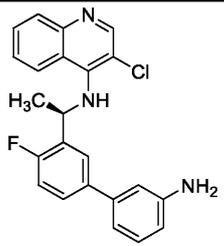
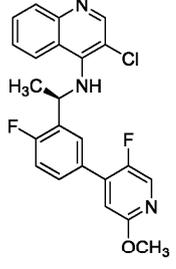
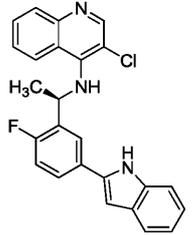
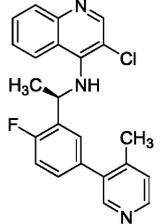
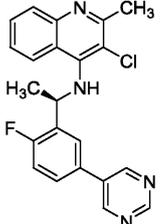
502		437,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,81	C
503		437,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,82	C
504		516,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C
505		486,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,75	C
506		419,0	2,282	F

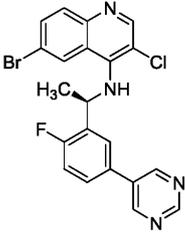
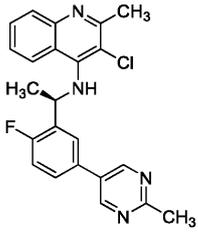
507		392,2	2,007	F
508		404,0	2,209	F
509		416,9	2,156	F
510		416,7	2,155	F
511		393,1	1,690	F

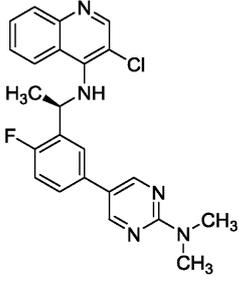
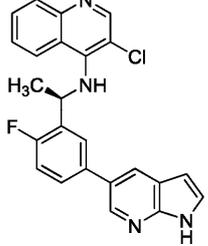
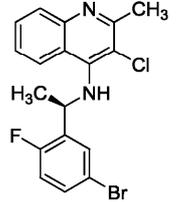
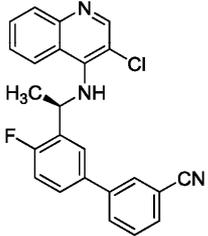
512		393,0	1,832	F
513		439,2	2,093	F
514		403,1	2,089	F
515		379,1	1,631	F
516		366,6	2,093	F

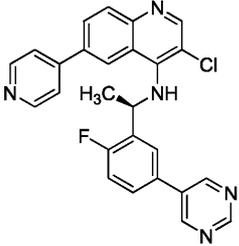
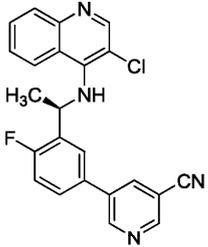
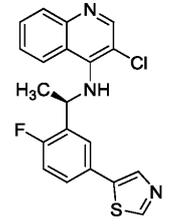
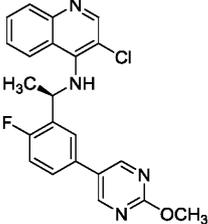
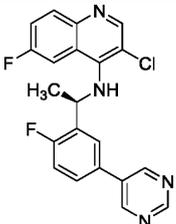
517		316,7	1,876	F
518		392,0	2,019	F
519		419,1	2,141	F
520		433,0	2,278	F
521		423,2	1,981	F

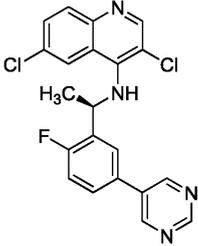
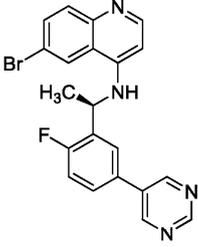
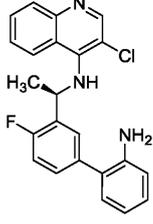
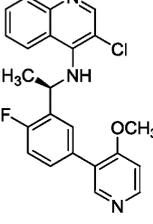
522		406,0	2,028	F
523		407,2	1,378	F
524		381,2	1,754	F
525		417,1	1,971	F

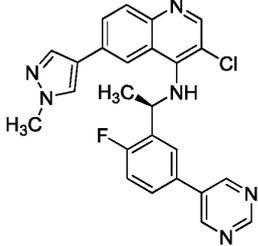
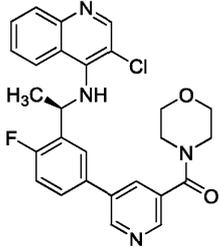
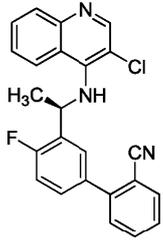
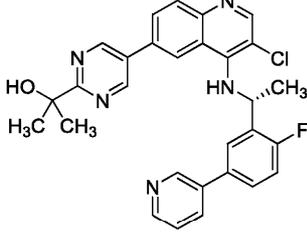
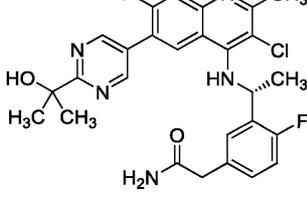
526		392,2	2,054	F
527		426,2	2,319	F
528		416,1	2,364	F
529		392,2	2,127	F
530		392,9	1,917	F

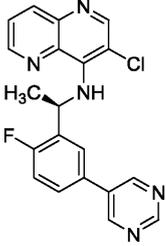
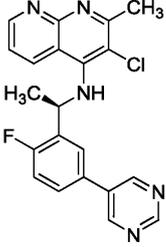
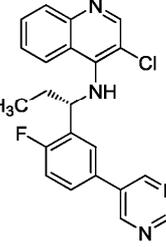
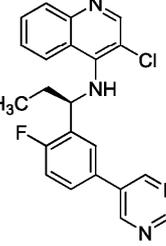
531		390,0	2,072	F
532		456,9	2,071	F
533		379,0	1,894	F
534		406,9	1,996	F
535		393,2	1,763	F

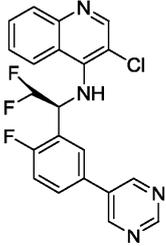
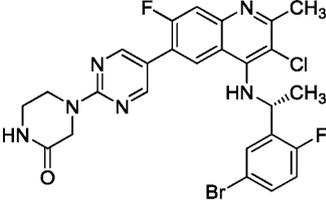
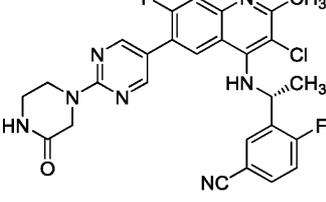
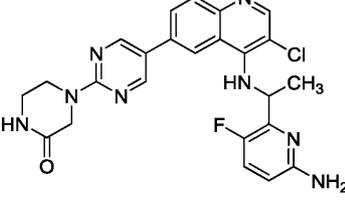
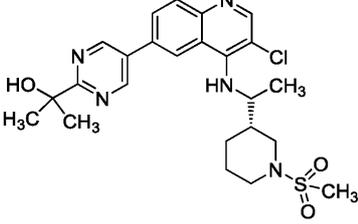
536		422,1	2,226	F
537		417,1	2,016	F
538		392,7, 394,7	0,78	C
539		402,3	2,279	F

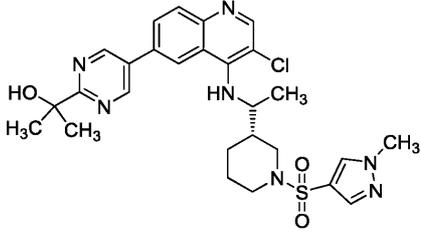
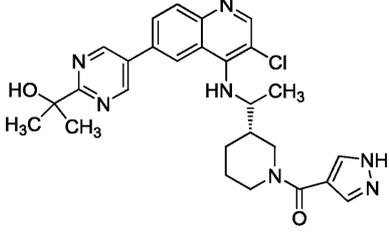
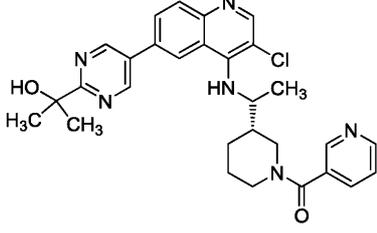
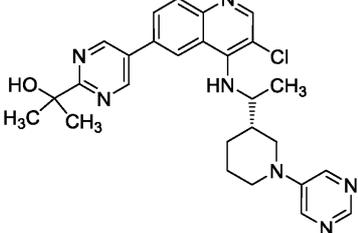
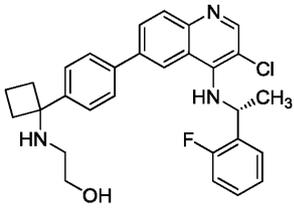
540		456,1	1,699	F
541		403,0	1,943	F
542		382,2	2,139	F
543		409,1	1,986	F
544		397,1	1,827	F

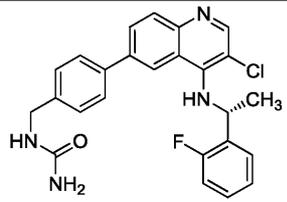
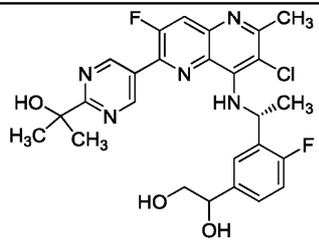
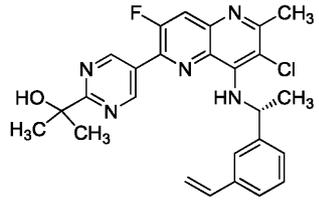
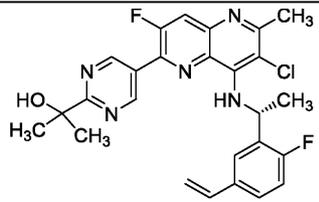
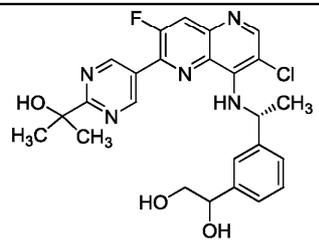
545		413,3	2,162	F
546		423,1	1,351	F
547		392,2	2,155	F
548		408,1	1,934	F
549		407,3	2,385	F

550		459,3	1,641	F
551		491,2	1,692	F
552		402,1	2,195	F
553		514,2	1,909	F
554		525,8	0,67	C

555		379,7	0,68	C
556		393,8	0,63	C
557		393,2	1,882	F
558		393,3	1,805	F

559		415,2	1,705	F
560		586,7 588,8	0,74	C
561		533,7	0,68	C
562		493,0	1,630	A
563		504,0	1,617	A

564		570,0	1,631	A
565		520,0	1,498	A
566		531,2	1,581	A
567		504,5	1,612	A
568		490,1	1,771	A

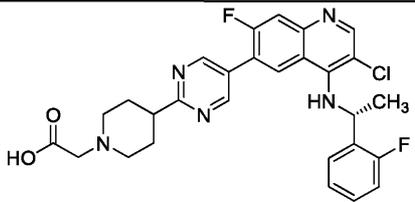
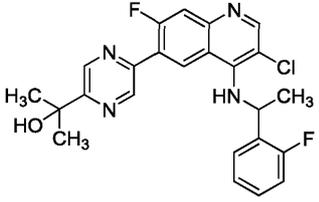
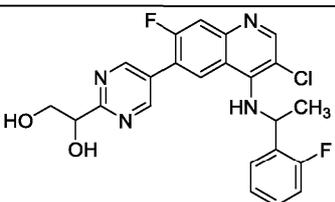
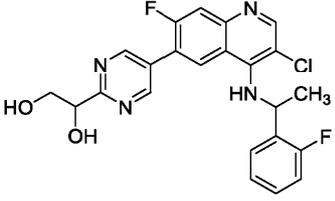
569		449,3	1,749	A
570		530,0 (M+H) <sup>F</sup> CH=CH <sub>2</sub>	0,66	C
571		478,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,85	C
572		496,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,86	C
573		498,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,66	C

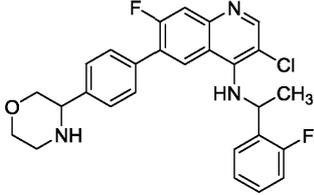
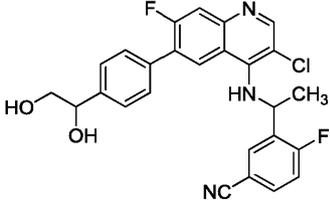
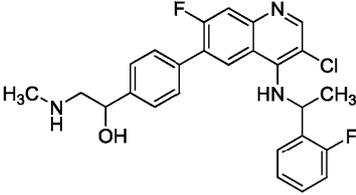
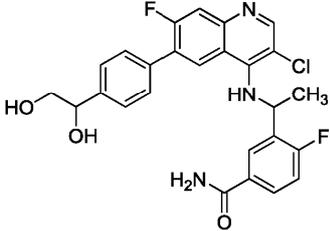
574		464,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,89	C
575		512,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,64	C
576		467,8 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
577		499,8 (M+H) <sup>+</sup>	0,71	C
578		481,8 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C

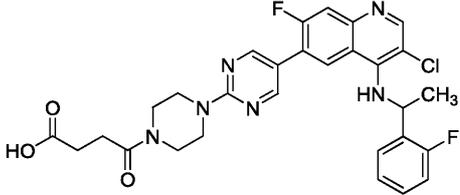
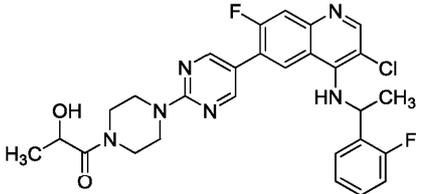
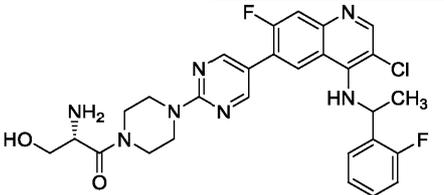
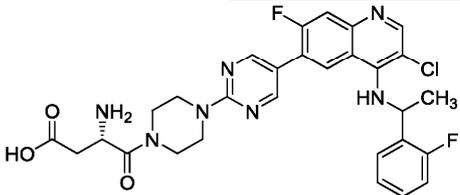
579		500,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
580		495,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,65	C
581		481,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,67	C
582		514,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,72	C
583		499,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C

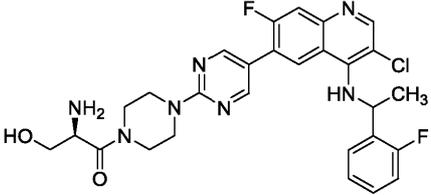
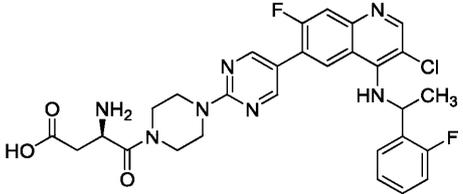
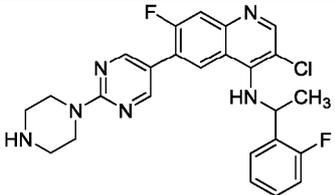
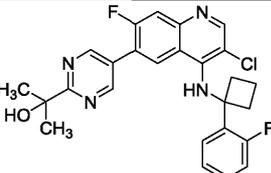
584		513,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,68	C
585		450,8 (M+H) <sup>+</sup>	0,64	C
586		495,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,80	C
587		477,1 (M+H) <sup>+</sup>	0,69	C
588		463,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,82	C

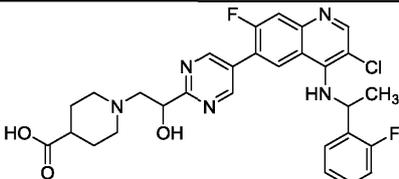
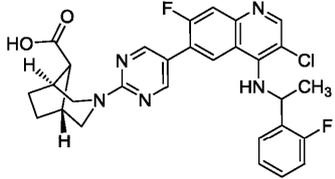
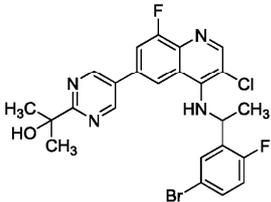
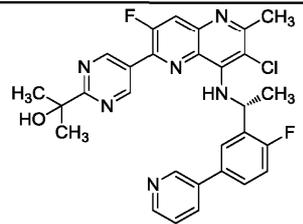
589		477,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,77	C
590		481,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,86	C
591		465,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,70	C
592		476,3 (M+H) <sup>+</sup>	0,83	C
593		520,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,66	C

594		538,2 (M+H) <sup>+</sup>	0,68	C
595	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	455	0,74	C
596	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	457	0,64	C
597	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	457	0,64	C

598	 <p>смесь диастереоизомеров; получена из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	480	0,69	C
599	 <p>смесь диастереоизомеров</p>	480	0,69	C
600	 <p>смесь диастереоизомеров; получена из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	468	0,67	C
601	 <p>смесь диастереоизомеров; получена из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	498	0,61	C

602	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	581	0,72	C
603	 <p>смесь диастереоизомеров; получена из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	553	0,73	C
604	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	568	0,66	C
605	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	596	0,66	C

606	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	568	0,66	C
607	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	596	0,66	C
608	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	480	0,67	C
609		481	0,78	C

610	 <p>смесь диастереоизомеров; получена из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	566	0,66	C
611	 <p>гомохиральное соединение; получено из пика 4 промежуточного продукта I-43</p>	550	0,79	C
612	 <p>гомохиральное соединение</p>	533	0,90	C
613		547	0,76	C

#### Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Следующие типичные биологические анализы выполняли с соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Анализ индуцированной TNF или CD40L реакции в системе HEK-Blue.

Тестируемые соединения, серийно разбавленные в DMSO, помещали в аналитический планшет (Labcyte, № по каталогу LP-0200) при конечных концентрациях, варьирующих от 0,004 до 25 мкМ. Затем в аналитический планшет добавляли TNF $\alpha$  (конечная концентрация 0,5 нг/мл) или CD40L (конечная концентрация 30 нг/мл) в аналитическом буфере [DMEM, 4,5 г/л глюкозы (Gibco, № по каталогу 21063-029), 10% FBS (Sigma, F4135), 1% пенициллина-стрептомицина (Gibco, № по каталогу 15140-122), 1% Anti-Anti (Gibco, № по каталогу 15240-112) и 2 мМ L-глутамин (Gibco, № по каталогу 25030-081)]. После 30-минутной предварительной инкубации при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> клетки HEK-Blue-CD40L (InvivoGen, код по каталогу hkb-cd40), содержащие репортерный ген NF- $\kappa$ B-контролируемой секретируемой щелочной фосфатазы, высевали на аналитический планшет с плотностью 20000 клеток на лунку. Затем данный планшет инкубировали в течение 18 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Экспрессию секретируемой щелочной фосфатазы измеряли с использованием QUANTI-Blue (InvivoGen, код по каталогу гер-qb1) согласно инструкциям изготовителя и аналитический планшет считывали на PerkinElmer Envision при 620 нм.

Данные ингибирования для тестируемого соединения в диапазоне концентраций наносили на график в виде процентного ингибирования тестируемым соединением (100% = максимальное ингибирование). Значения IC<sub>50</sub> определяли после внесения поправки на фон [(считывание образца - среднее низкого контроля)/(среднее высокого контроля - среднее низкого контроля)], при этом низкий контроль представляет собой DMSO без стимуляции, а высокий контроль представляет собой DMSO со стимуляцией. IC<sub>50</sub> определяли как концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает 50% ингибирование, и измеряли количественно с использованием 4-параметрового логистического уравнения для подгонки данных.

В табл. 20 изложены значения  $IC_{50}$ , измеряемые в анализе индуцированной TNF реакции в системе НЕК-Blue для соединений примеров 1-612 в соответствии с настоящим изобретением. Результаты в таблице 20 представлены в следующем виде: "А" представляет значение  $IC_{50}$  менее 1 мкМ, "В" представляет значение  $IC_{50}$  в диапазоне от 1 до менее 10 мкМ; а "С" представляет значение  $IC_{50}$  в диапазоне от 10 до 25 мкМ. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, представленные в примерах 1-612, продемонстрировали измеряемые в анализе индуцированной TNF реакции в системе НЕК-Blue значения  $IC_{50}$  25 мкМ или меньше.

Таблица 20

Значение  $IC_{50}$  анализа индуцированной TNF реакции в системе НЕК-Blue (нМ)

№ примера	Значение $IC_{50}$						
1	А	154	А	307	А	460	А
2	С	155	В	308	А	461	А
3	В	156	В	309	А	462	С
4	А	157	С	310	А	463	С
5	В	158	А	311	А	464	В
6	В	159	С	312	А	465	В
7	А	160	А	313	А	466	С
8	А	161	В	314	А	467	В
9	С	162	А	315	С	468	В
10	А	163	В	316	А	469	В
11	С	164	В	317	А	470	С
12	В	165	А	318	А	471	В
13	С	166	С	319	А	472	В
14	А	167	А	320	А	473	А
15	А	168	А	321	С	474	А
16	А	169	А	322	С	475	В
17	С	170	А	323	А	476	В
18	В	171	А	324	А	477	В
19	С	172	С	325	А	478	А
20	С	173	В	326	А	479	А
21	В	174	С	327	А	480	С
22	С	175	А	328	В	481	А
23	А	176	А	329	В	482	С
24	А	177	А	330	А	483	В
25	В	178	А	331	А	484	А
26	А	179	А	332	А	485	В

## 033686

27	A		180	C		333	A		486	A
28	A		181	C		334	A		487	A
29	B		182	C		335	A		488	A
30	C		183	A		336	A		489	A
31	B		184	A		337	B		490	A
32	A		185	C		338	A		491	A
33	B		186	C		339	A		492	A
34	B		187	A		340	A		493	A
35	B		188	A		341	A		494	A
36	A		189	A		342	A		495	A
37	C		190	A		343	A		496	A
38	B		191	A		344	A		497	A
39	A		192	A		345	A		498	A
40	B		193	A		346	B		499	A
41	B		194	A		347	A		500	A
42	B		195	C		348	A		501	A
43	B		196	A		349	A		502	B
44	A		197	C		350	A		503	B
45	A		198	A		351	A		504	A
46	A		199	A		352	A		505	A
47	A		200	B		353	B		506	A
48	A		201	C		354	A		507	A
49	A		202	A		355	B		508	A
50	A		203	A		356	C		509	B
51	A		204	A		357	B		510	B
52	A		205	A		358	C		511	A
53	B		206	C		359	A		512	C
54	A		207	A		360	A		513	B
55	A		208	A		361	A		514	A
55a	A		209	A		362	A		515	B
56	C		210	A		363	B		516	C
57	A		211	A		364	A		517	B

## 033686

58	A		212	A		365	A		518	A
59	C		213	A		366	A		519	B
60	B		214	A		367	A		520	A
61	B		215	A		368	C		521	A
62	B		216	A		369	A		522	A
63	A		217	A		370	A		523	A
64	A		218	A		371	A		524	A
65	B		219	A		372	A		525	B
66	B		220	C		373	A		526	B
67	B		221	A		374	A		527	B
68	A		222	A		375	A		528	B
69	A		223	C		376	A		529	A
70	A		224	A		377	A		530	A
71	A		225	A		378	C		531	A
72	A		226	A		379	A		532	A
73	B		227	A		380	A		533	A
74	B		228	A		381	A		534	A
75	A		229	C		382	A		535	A
76	A		230	A		383	A		536	B
77	A		231	C		384	B		537	A
78	A		232	A		385	B		538	B
79	A		233	A		386	A		539	A
80	A		234	C		387	A		540	A
81	B		235	C		388	A		541	B
82	A		236	C		389	A		542	A
83	A		237	A		390	A		543	C
84	A		238	A		391	A		544	A
85	B		239	A		392	A		545	A
86	A		240	A		393	A		546	C
87	A		241	A		394	A		547	B
88	B		242	A		395	B		548	A
89	A		243	A		396	A		549	B

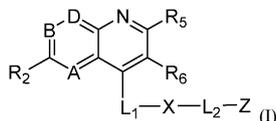
## 033686

90	A		244	A		397	A		550	A
91	A		245	A		398	A		551	B
92	A		246	A		399	A		552	A
93	B		247	A		400	A		553	A
94	A		248	C		401	A		554	A
95	B		249	B		402	A		555	A
96	C		250	B		403	A		556	C
97	A		251	A		404	A		557	B
98	C		252	A		405	A		558	A
99	B		253	A		406	A		559	A
100	B		254	A		407	C		560	B
101	C		255	B		408	A		561	A
102	A		256	A		409	A		562	A
103	B		257	A		410	B		563	B
104	B		258	B		411	B		564	B
105	A		259	C		412	C		565	C
106	B		260	A		413	A		566	B
107	A		261	A		414	A		567	B
108	B		262	B		415	A		568	A
109	B		263	B		416	B		569	A
110	A		264	A		417	A		570	B
111	C		265	A		418	A		571	A
112	A		266	A		419	A		572	B
113	C		267	A		420	A		573	A
114	A		268	A		421	A		574	A
115	B		269	A		422	A		575	A
116	B		270	A		423	A		576	A
117	A		271	B		424	A		577	A
118	A		272	A		425	A		578	A
119	A		273	A		426	A		579	B
120	A		274	B		427	B		580	A
121	A		275	A		428	C		581	C

122	C	276	B	429	A	582	C
123	A	277	A	430	A	583	A
124	A	278	A	431	A	584	A
125	A	279	B	432	A	585	C
126	A	280	A	433	A	586	A
127	A	281	A	434	A	587	A
128	B	282	B	435	A	588	A
129	A	283	A	436	A	589	A
130	A	284	B	437	A	590	A
131	B	285	A	438	B	591	A
132	B	286	A	439	A	592	B
133	A	287	C	440	A	593	B
134	B	288	B	441	A	594	A
135	A	289	A	442	A	595	A
136	A	290	A	443	A	596	A
137	B	291	A	444	A	597	B
138	C	292	A	445	A	598	B
139	A	293	A	446	B	599	A
140	A	294	A	447	A	600	A
141	C	295	A	448	A	601	A
142	C	296	A	449	A	602	A
143	C	297	A	450	A	603	A
144	B	298	A	451	B	604	A
145	C	299	A	452	B	605	A
146	A	300	A	453	B	606	A
147	B	301	C	454	A	607	A
148	B	302	A	455	A	608	A
149	B	303	A	456	C	609	B
150	C	304	A	457	B	610	A
151	A	305	A	458	B	611	A
152	A	306	A	459	A	612	A
153	A	-	-	-	-	-	-

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где А представляет собой CR<sub>1</sub> или N;

В представляет собой CR<sub>3</sub> или N;

Д представляет собой CR<sub>4</sub> или N;

где ноль или один из А, В и D представляет собой N;

X представляет собой связь или -NR<sub>8</sub>-;

L<sub>1</sub> представляет собой связь или -CH<sub>2</sub>;

L<sub>2</sub> представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(циклопропил)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(OH)(фенил)-, циклопропил или циклобутил;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, циклопентенила, фенила, фуранила, имидазолила, индолинила, изохинолинила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, пиперидинила, пиразинила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, тиазолила и тиофенила, причем указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 R<sub>a</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой H или F;

R<sub>2</sub> представляет собой:

(i) H, F, Cl или Br или

(ii) дигидропиридинонил, фенил, пиперидинил, пиразинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>1a</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F или Cl;

R<sub>5</sub> представляет собой H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(диметилфенил), -C(O)NH(пиридинил), -C(O)NH(фенил) или -CH<sub>2</sub>O(пиридинил);

R<sub>6</sub> представляет собой F, Cl или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>1a</sub> независимо представляет собой

F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(O)OH, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>3</sub>), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>(азетидинил), -CH<sub>2</sub>(пиперазинил), -CH<sub>2</sub>(бутоксикарбонилпиперазинил), -CH(OH)(циклопропил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(морфолинил), -CH(OH)CH<sub>2</sub>(карбокспирролидинил), -NH(карбамоилциклопропил), C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

гидроксипропанонил, гидроксипирролидинил, карбокспирролидинил, метоксикарбонилпирролидинил, гидроксипропилпирролидинил, гидроксипиранил, гидроксиксетанил, гидроксиметилморфолинил, диоксогидрокситетрагидротиопиранил, пиперидинил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OH и -C(O)CH<sub>3</sub>;

пиперазинил, незамещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(C(O)OH)CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C≡CH, -CH<sub>2</sub>(тетразолила) и пирролидинонила;

пиперазинонил, карбоксиметилпиперазинонил, морфолинил, диоксотиморфолинил, карбоксиазабицикло[3.2.1]октанил или пиридинил;

каждый R<sub>a</sub> независимо представляет собой

F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C(фенил), -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(пиразолил), -C(O)(пиридинил), -C(O)NH(фенил), -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=NOH, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(O)OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>(метилпиразолил), оксазолидинонил, циклопентенил, имидазолидин-2,4-дионил, имидазолинонил, метилимидазолил, индолил, морфолинонил, морфолинил, пиразинил, пиридазинил, метилпиридазинил, диметоксипиридазинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, тетрагидропиридинил, тетразолил, метилтетразолил, тиазолил, триазолил, метилтриазолил, фенил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

пиразолил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>(фенил) и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинил);

пиридинил, замещенный заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(O)(морфолинила); или

пиримидинил, незамещенный или замещенный одним заместителем, выбранным из -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила и морфолинила.

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

A представляет собой CR<sub>1</sub>;

B представляет собой CR<sub>3</sub>;

D представляет собой CR<sub>4</sub>.

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

L<sub>1</sub> представляет собой связь;

L<sub>2</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(циклопропил)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F)- или -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

X представляет собой -NR<sub>8</sub>-;

Z представляет собой циклическую группу, выбранную из

фенила, пиперидинила, пиазанила, пиазолила или пиридинила, пиаимидинила, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 3, выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C<sub>1-2</sub>-алкила, -CF<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>(фенила), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(O)OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -C≡C(фенила), -CH=N-OH, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(фенила), -CH=N-OH, -C(O)OH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(фенила), -C(O)(пиазолила), -C(O)(пиридинила), -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(метилпиазолила), циклопентенила, фенила, метилфенила, цианофенила, аминофенила, бутоксикарбонилфенила, метоксифенила, оксазолидинонила, индолила, метилимидазолила, имидазолинонила, имидазолидин-2,4-диолила, пиазанила, пиадазинила, метилпиадазинила, диметоксипиадазинила, пиаролидинила, пиаролидинонила, хлорфенила, фторфенила, морфолинила, морфолинонила, метилтриазиолила, триазиолила, тетразиолила, метилтетразиолила, тетрагидропиридинила, пиароло[2,3-b]пиридинила, пиазолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>(фенила), -C(O)OH и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинила);

пиаимидинила, незамещенного или замещенного одним заместителем, выбранным из -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, циклопропила и морфолинила; или

пиазолила, замещенного заместителями в количестве от 0 до 2, независимо выбранными из -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(O)(морфолинила);

R<sub>2</sub> представляет собой дигидропиридинонил, фенил, пиапиридинил, пиазанил, пиазолил, пиридинил или пиаимидинил, каждый замещен от 0 до 3 R<sub>1a</sub>;

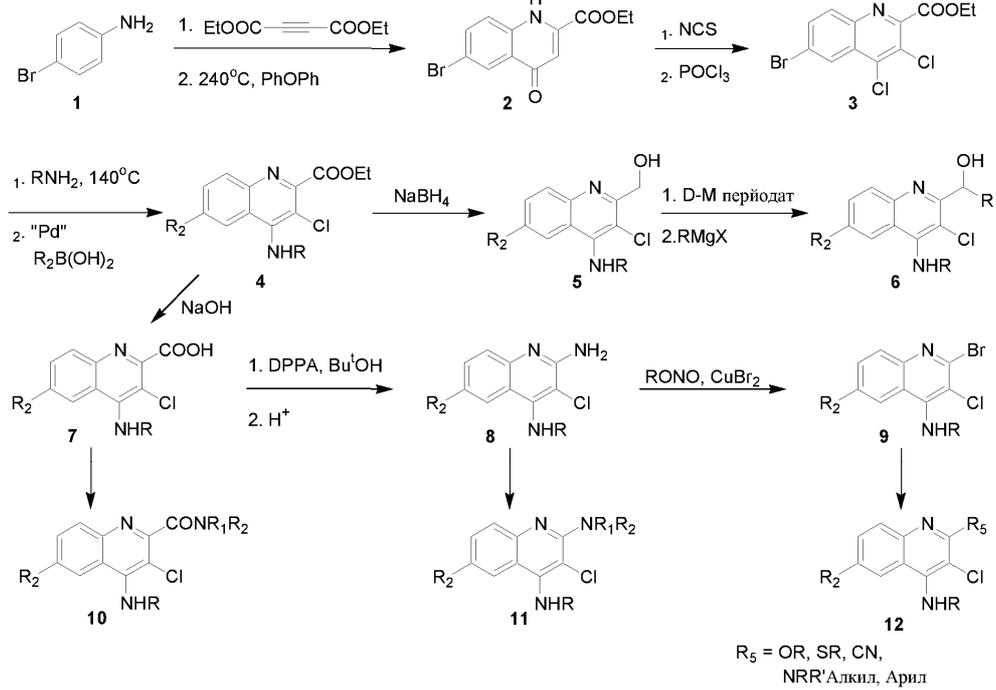
R<sub>8</sub> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

4. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, связанных с активностью TNFα (фактор некроза опухоли-α), содержащая одно или несколько соединений по пп.1, 2 или 3 или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

5. Применение соединения по любому из пп.1, 2 или 3 при лечении воспалительного или аутоиммунного заболевания.

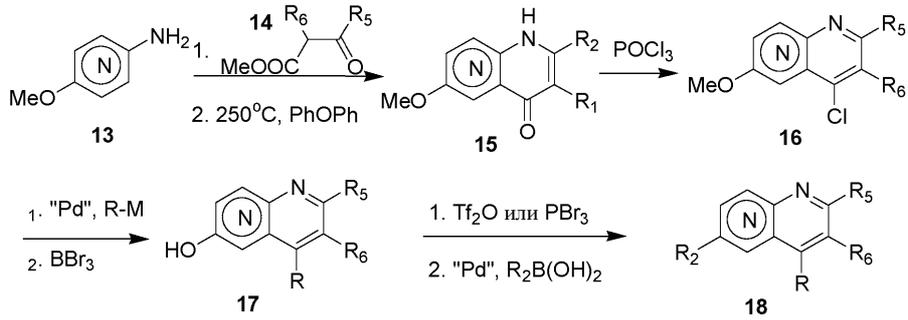
6. Применение по п.5, при котором заболевание выбрано из болезни Крона, язвенного колита, астмы, болезни "трансплантат против хозяина", отторжения аллотрансплантата, хронического обструктивного заболевания легких, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, кожной волчанки, псориаза, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, ассоциированного с TNF-рецептором (рецептором фактора некроза опухоли) периодического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла, развившейся у взрослых, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, множественного склероза, нейропатической боли, подагры и подагрического артрита.

## Схема 1



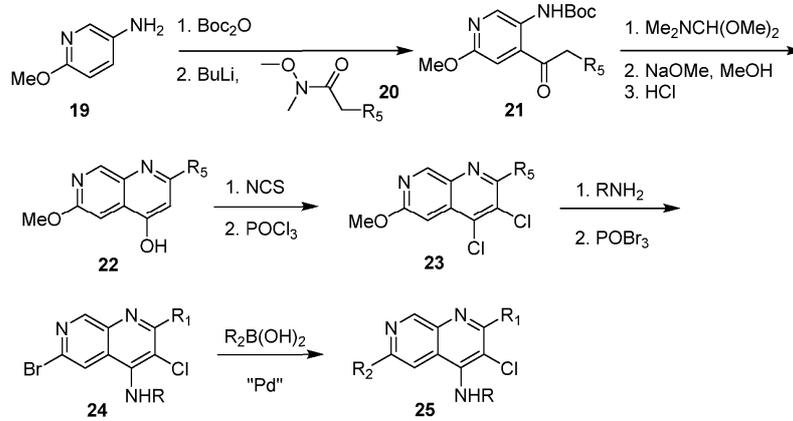
Фиг. 1

## Схема 2



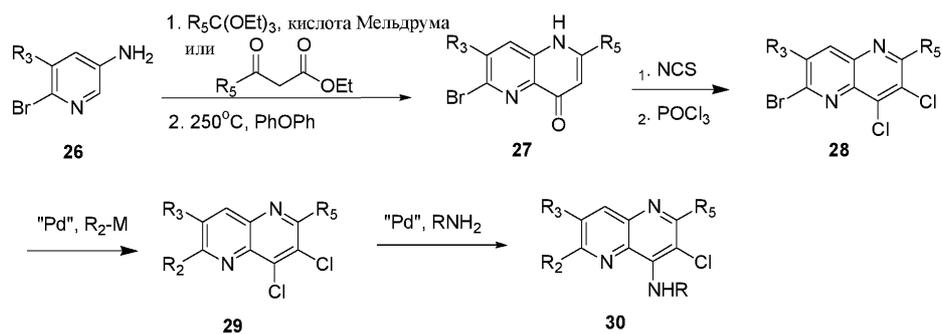
Фиг. 2

## Схема 3



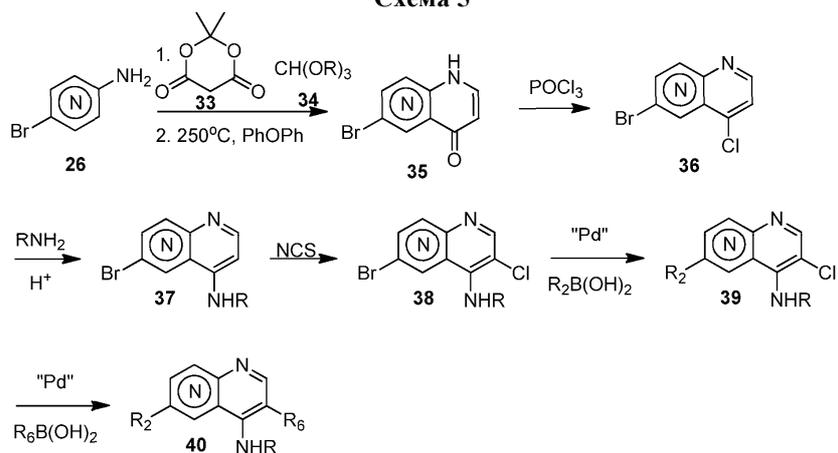
Фиг. 3

## Схема 4



Фиг. 4

## Схема 5



Фиг. 5

