

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991528 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.16

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(51) Int. Cl. *C07D 275/04* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 239/80 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БЕНЗИЗОТИАЗОЛЬНЫЕ, ИЗОТИАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИНОВЫЕ, ХИНАЗОЛИНОВЫЕ, ФТАЛАЗИНОВЫЕ, ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИДАЗИНОВЫЕ И ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ G12C KRAS ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО, РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

(31) 62/438,334
(32) 2016.12.22
(33) US
(86) PCT/US2017/067801
(87) WO 2018/119183 2018.06.28
(88) 2018.08.23
(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лэнмэн Брайан Алан, Си Виктор
Дж., Пикрелл Александер Дж., Рид
Энтони Б., Янг Кевин С., Копески
Дэвид Джон, Ван Хой-Лин, Лопес
Патрисия, Эштон Кейт, Букер Шон,
Тегли Кристофер М. (US)

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

(57) В данном документе представлены бензизотиазольные, изотиазоло[3,4-*b*]пиридиновые, хиназолиновые, фталазиновые, пиридо[2,3-*d*]пиридазиновые и пиридо[2,3-*d*]пиримидиновые производные и связанные соединения в качестве ингибиторов G12C KRAS для лечения, например, рака легкого, рака поджелудочной железы или колоректального рака.

A1

201991528
16101

201991528

A1

**БЕНЗИЗОТИАЗОЛЬНЫЕ, ИЗОТИАЗОЛО[3,4-В]ПИРИДИНОВЫЕ,
ХИНАЗОЛИНОВЫЕ, ФТАЛАЗИНОВЫЕ, ПИРИДО[2,3-Д]ПИРИДАЗИНОВЫЕ И
ПИРИДО[2,3-Д]ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
G12C KRAS ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО, РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ИЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

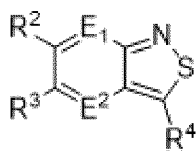
Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/438334, поданной 22 декабря 2016 года, описание которой, таким образом, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Мутации гена KRAS распространены при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков. Мутации KRAS также наблюдаются у приблизительно 25% пациентов с NSCLC, и некоторые исследования указывают на то, что мутации KRAS являются негативным прогностическим фактором у пациентов с NSCLC. Недавно было обнаружено, что мутации гомолога вирусного онкогена V-Ki-ras2 саркомы крыс Кирстен (KRAS) придают устойчивость к видам терапии, целенаправленно воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), при колоректальном раке; соответственно, мутационный статус KRAS может предоставлять важную информацию перед назначением терапии с использованием TKI. В совокупности в медицине существует необходимость в новых способах лечения пациентов с раком поджелудочной железы, аденокарциномой легкого или колоректальным раком, особенно для тех, у кого были диагностированы такие виды рака, характеризующиеся мутацией KRAS, и в том числе для тех, у кого наблюдалось прогрессирование после химиотерапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0002] В данном документе предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (I),



[0003] (I),

[0004] где

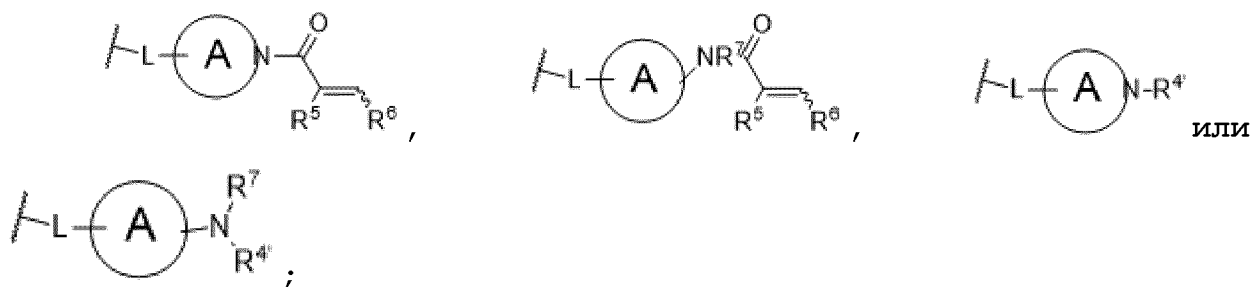
[0005] каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ;

[0006] R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}алкил)_2$, циано или галоген;

[0007] R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкиленарил или C_{0-3} алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

[0008] R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;

[0009] R^4 представляет собой

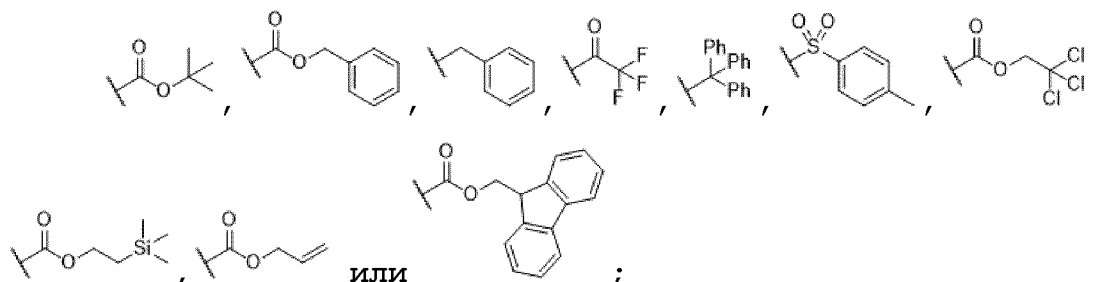


кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

$R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен-

O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или выбран из

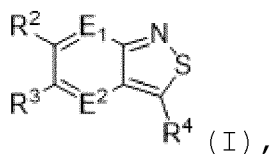


каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкиленамин, C₀₋₆алкиленамид, C₀₋₃алкилен-C(O)OH, C₀₋₃алкилен-C(O)OC₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-O-арил, C₀₋₃алкилен-C(O)C₁₋₄алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил или циано, или R⁵ и R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R⁷ представляет собой H или C₁₋₈алкил, или R⁷ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0010] В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I),



где

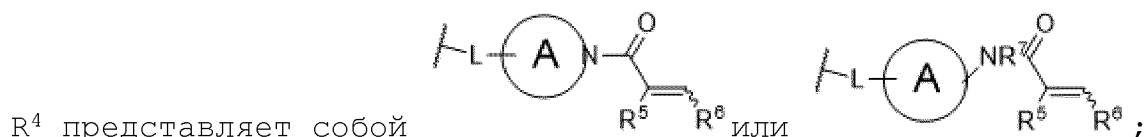
каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, NH-C₁₋₆алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген;

R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил,

C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

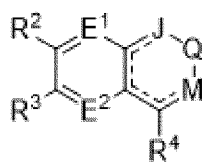
L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-O-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо,

или их фармацевтически приемлемые соли.

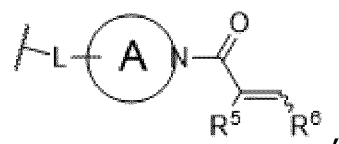
[0011] Дополнительно предусмотрены соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



[0012] (II),

[0013] где каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ; J представляет собой N, NR^{10} или CR^{10} ; M представляет собой N, NR^{13} или CR^{13} ; $==$ при необходимости представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности; R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}алкил)_2$, циано или галоген; R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;

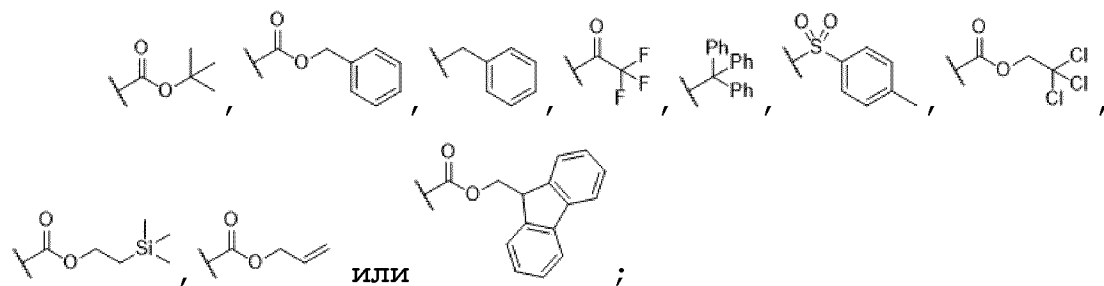
[0014] R^4 представляет собой



или

 ; кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; $R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-}

$_{14}$ циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или выбран из



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо; R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; и

R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин или C_{3-14} циклоалкил,

или их фармацевтически приемлемые соли, при условии, что:

(1) если J представляет собой NR^{10} , M представляет собой N или CR^{13} ;

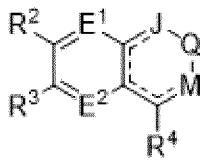
(2) если М представляет собой NR^{13} , J представляет собой N или CR^{10} ;

(3) если J представляет собой CR^{10} , М представляет собой N или NR^{13} ; и

(4) если М представляет собой CR^{13} , J представляет собой N или NR^{10} .

[0015] В некоторых вариантах осуществления, если Q представляет собой $\text{C}=\text{O}$, и каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 ; то либо (1) R^{10} представляет собой C_{1-3} алкиленарил, C_{1-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{1-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил или галоген; либо (2) R^{13} представляет собой C_{1-3} галогеналкил или C_{3-5} циклоалкил. В различных вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и М представляет собой CR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой CR^{10} , и М представляет собой NR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой N, и М представляет собой NR^{13} . В различных вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и М представляет собой N.

[0016] Дополнительно предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II),



[0017] (II),

[0018] где

[0019] каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ;

[0020] J представляет собой N, NR^{10} или CR^{10} ;

[0021] М представляет собой N, NR^{13} или CR^{13} ;

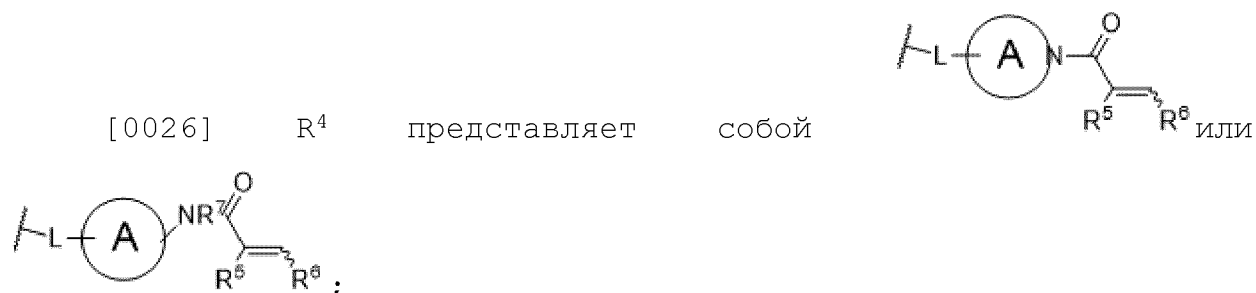
[0022] ~~==~~при необходимости представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

[0023] R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, циано или галоген;

[0024] R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-}

$_6$ галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

[0025] R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



[0027] кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

[0028] L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O , S или NH ;

[0029] каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H , галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- OH , C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен- OH , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

[0030] R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

[0031] Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппы, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин;

при условии, что:

(1) если J представляет собой NR^{10} , M представляет собой N или CR^{13} ;

(2) если M представляет собой NR^{13} , J представляет собой N или CR^{10} ;

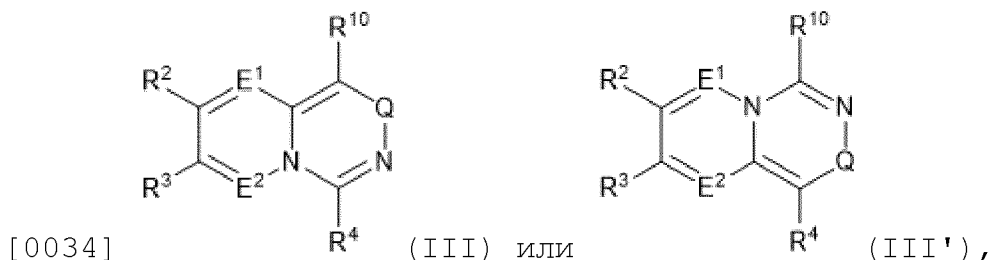
(3) если J представляет собой CR^{10} , M представляет собой N или NR^{13} ; и

(4) если M представляет собой CR^{13} , J представляет собой N или NR^{10} .

[0032] В некоторых вариантах осуществления, если Q представляет собой $C=O$, и каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 ; то либо (1) R^{10} представляет собой C_{1-3} алкиленарил, C_{1-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{1-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил или галоген; либо (2) R^{13} представляет собой C_{1-3} галогеналкил или C_{3-5} циклоалкил. В различных вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой CR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой CR^{10} , и M представляет собой NR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой N, и M представляет собой NR^{13} . В различных вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой N.

[0033] Дополнительно предусмотрены соединения формулы (III)

или (III') или их фармацевтически приемлемые соли:

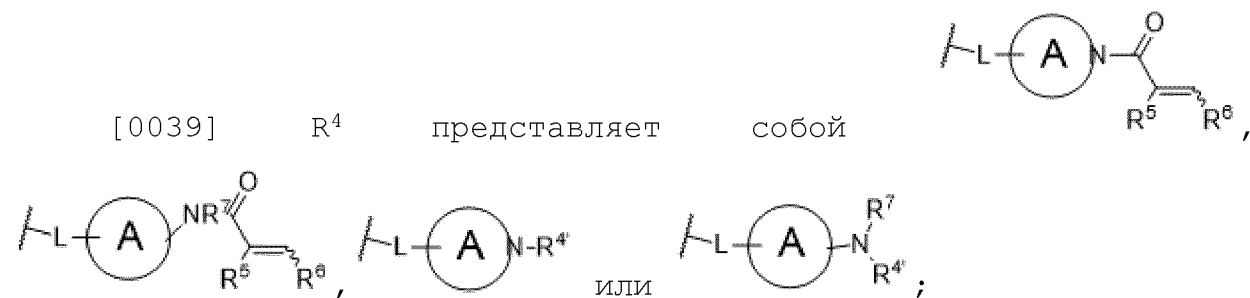


[0035] где каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

[0036] R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген;

[0037] R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

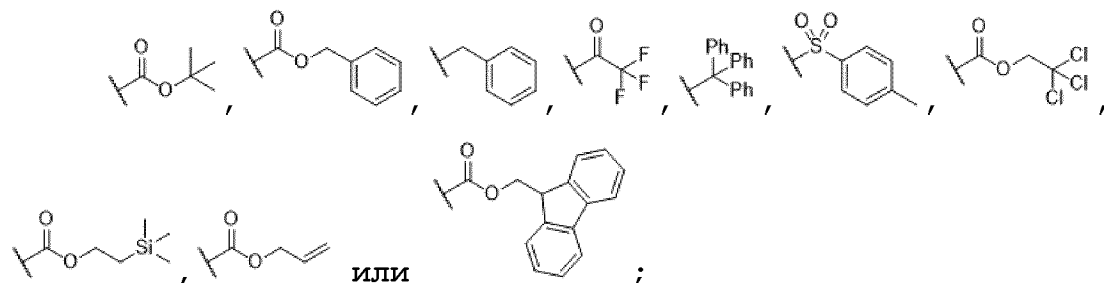
[0038] R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил;



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

$R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или выбран из



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

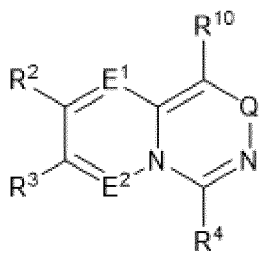
Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, гидроксигруппа, C_{1-6} алкокси, циано, нитро или C_{3-14} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

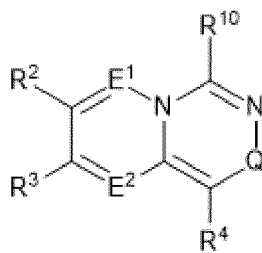
R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин.

[0040] Дополнительно предусмотрены соединения формулы (III) или (III') или их фармацевтически приемлемые соли:

[0041]



[0042] (III) или



(III'),

[0043] где

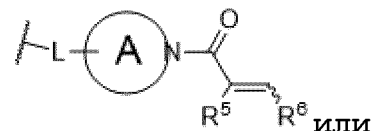
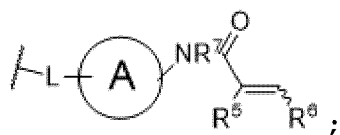
[0044] каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

[0045] R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген;

[0046] R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

[0047] R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил;

[0048] R⁴ представляет собой



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена,

-O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкиленамин, C₀₋₆алкиленамид, C₀₋₃алкилен-C(O)OH, C₀₋₃алкилен-C(O)OC₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-O-арил, C₀₋₃алкилен-C(O)C₁₋₄алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил или циано, или R⁵ и R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R⁷ представляет собой H или C₁₋₈алкил, или R⁷ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

Q представляет собой CR⁸R⁹, C=CR⁸R⁹, C=O, C=S или C=NR⁸;

каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, гидроксигруппа, C₁₋₆алкокси, циано, нитро или C₃₋₁₄циклоалкил, или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

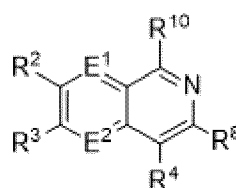
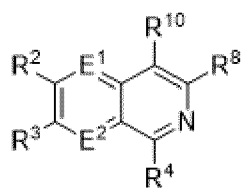
R¹⁰ представляет собой C₁₋₈алкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₁₋₆алкокси, O-C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, O-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄гетероарил, O-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, O-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, NH-C₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, NH-C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, NH-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, NH-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, NH-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, галоген, циано или C₁₋₆алкиленамин.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения характеризуются структурой формулы (III). В других вариантах осуществления соединения характеризуются структурой формулы (III').

[0050] Соединения формулы (II) или (III), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C=O. В некоторых вариантах осуществления Q представляет

собой C=S. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C=NR⁸. В различных вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁₋₂алкил. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой CR⁸R⁹. В различных вариантах осуществления Q представляет собой C=CR⁸R⁹. В некоторых вариантах осуществления R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁₋₂алкил, и R⁹ представляет собой H.

[0051] Также предусмотрены соединения формулы (IV) или (IV') или их фармацевтически приемлемые соли:

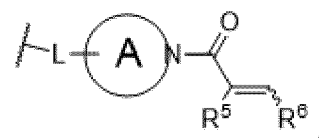


[0052] (IV) или (IV'), причем каждый из E¹ и E² независимо представляет собой CR¹ или N;

[0053] R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, NH-C₁₋₆алкил, N(C₁₋₆алкил)₂, циано или галоген;

[0054] R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

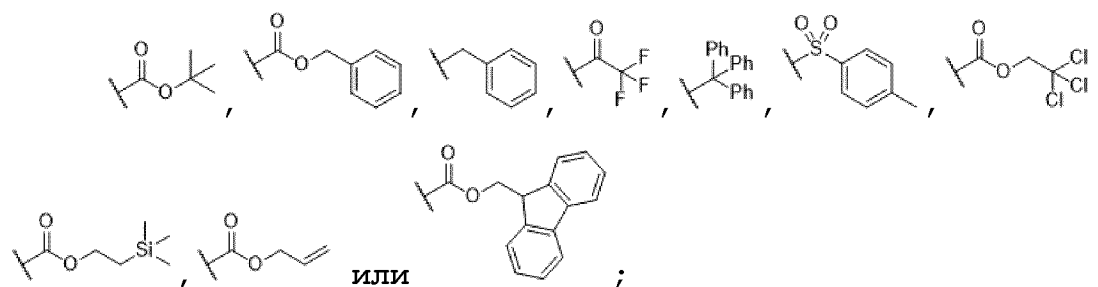
[0055] R³ представляет собой галоген, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил;



[0057] кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

[0058] L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

[0059] $R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или выбран из



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^8 представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, галоген, циано, нитро, C_{3-14} циклоалкил или $NR^{11}R^{12}$;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил или C_{3-14} циклоалкил; и

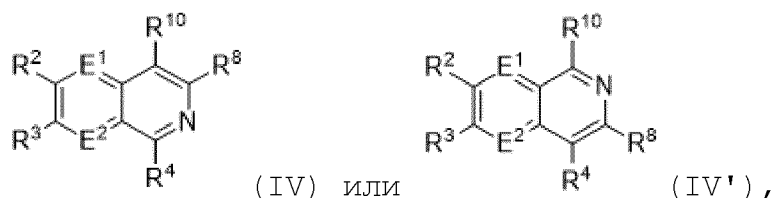
R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-}

алкилен- C_{2-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $N-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $N-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин;

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются структурой формулы (IV). В различных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются структурой формулы (IV'). В некоторых вариантах осуществления каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , и R^8 представляет собой гидроксигруппу, галоген, нитро или C_{3-6} циклоалкил.

[0061] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой метил.

Дополнительно предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IV) или (IV'),



где

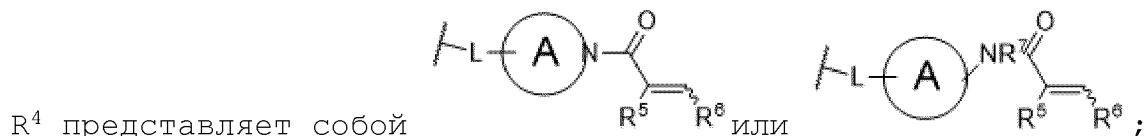
каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси,

C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

Л представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен О, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-О-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^8 представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, галоген, циано, нитро, C_{3-14} циклоалкил или $NR^{11}R^{12}$;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил или C_{3-15} циклоалкил; и

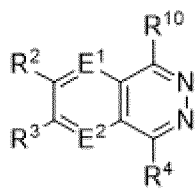
R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин;

или их фармацевтически приемлемые соли.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются структурой формулы (IV). В различных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются структурой формулы (IV'). В некоторых вариантах осуществления каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , и R^8 представляет собой гидроксигруппу, галоген, нитро или C_{3-6} -циклоалкил.

[0063] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой метил.

[0064] Дополнительно предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (V), или их фармацевтически приемлемые соли:



[0065] (V),

[0066] где

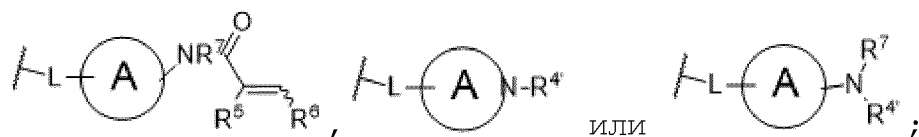
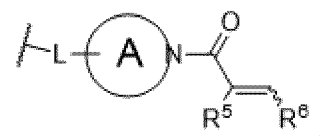
[0067] каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N;

[0068] R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -алкокси, $NH-C_{1-6}$ -алкил, $N(C_{1-6}$ -алкил)₂, циано или галоген;

[0069] R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, OR' , $N(R')$ ₂, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил, C_{0-3} -алкилен- C_{3-14} -циклоалкил, C_{0-3} -алкилен- C_{2-14} -гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} -алкилен- C_{6-14} -арил или C_{0-3} -алкилен- C_{2-14} -гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-14} -циклоалкил, C_{2-14} -гетероциклоалкил, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

[0070] R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-14} -циклоалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, арил или гетероарил;

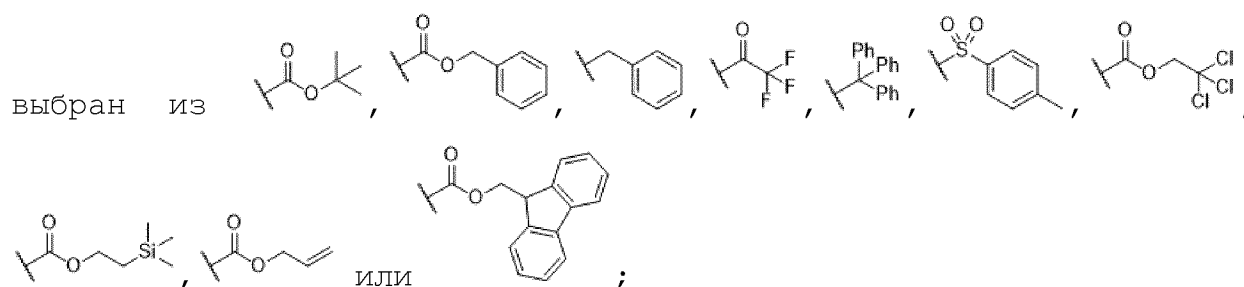
[0071] R^4 представляет собой



[0072] кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

[0073] L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

[0074] $R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или

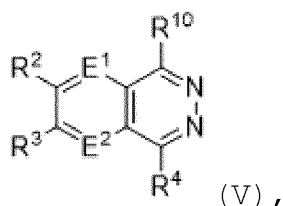


[0075] каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

[0076] R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

[0077] R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или их фармацевтически приемлемые соли.

[0078] Дополнительно предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (V),



[0079]

[0080] где

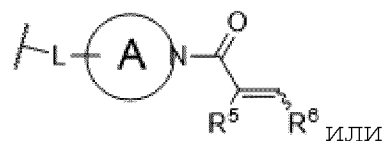
[0081] каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N ;

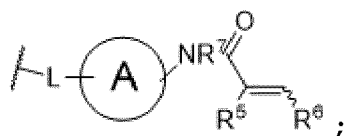
[0082] R^1 независимо представляет собой H , гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}алкил)_2$, циано или галоген;

[0083] R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

[0084] R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, арил или гетероарил;

[0085] R^4 представляет собой





[0086] кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

[0087] L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

[0088] каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкиленамин, C₀₋₆алкиленамид, C₀₋₃алкилен-C(O)OH, C₀₋₃алкилен-C(O)OC₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-O-арил, C₀₋₃алкилен-C(O)C₁₋₄алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил или циано, или R⁵ и R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

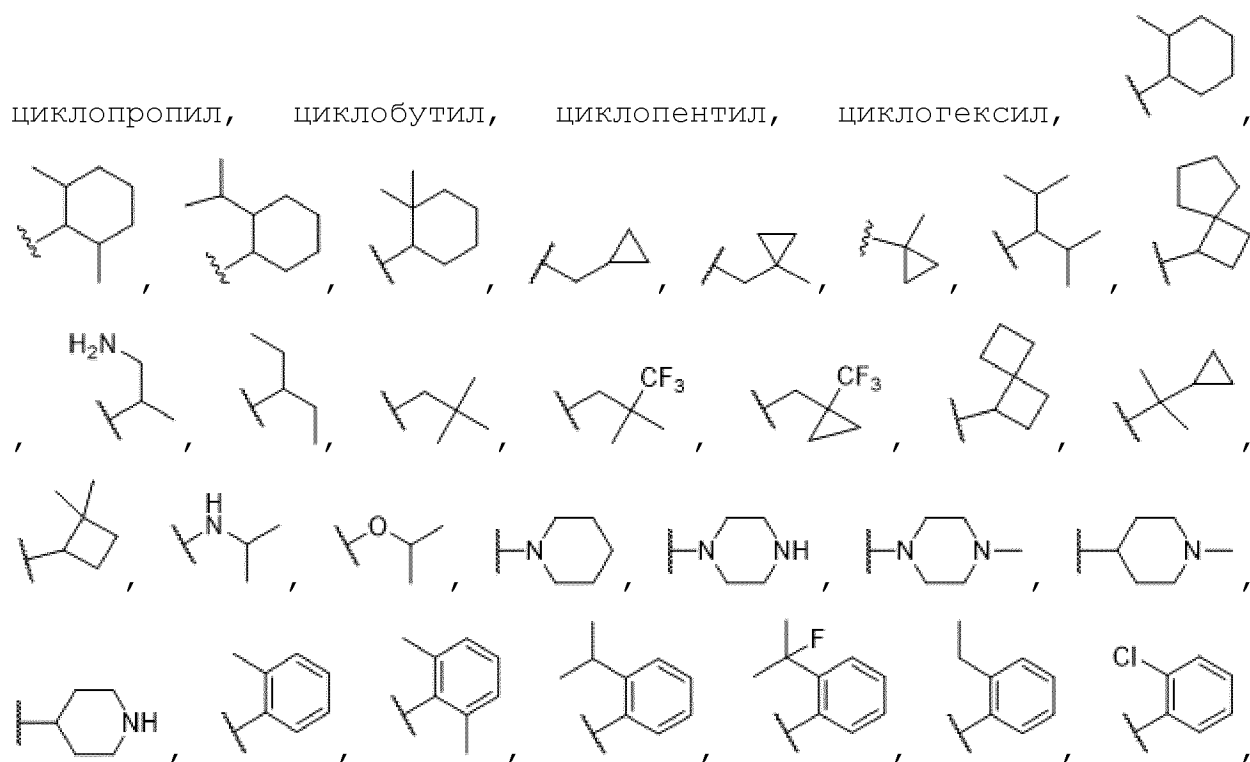
R⁷ представляет собой H или C₁₋₈алкил, или R⁷ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

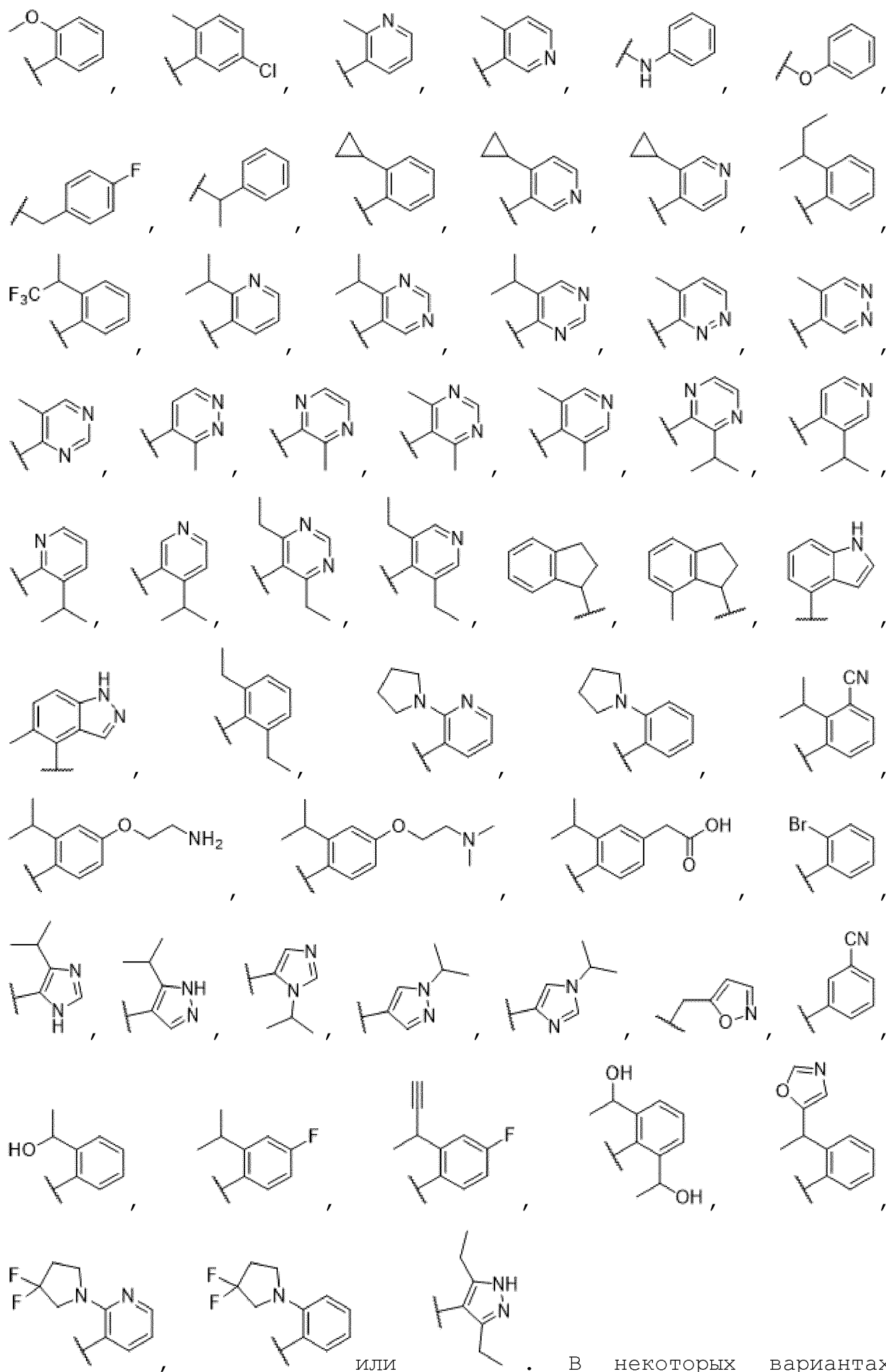
R¹⁰ представляет собой C₁₋₈алкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₁₋₆алкокси, O-C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, O-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄гетероарил, O-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, O-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, NH-C₁₋₈алкил, N(C₁₋₈алкил)₂, NH-C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, NH-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, NH-C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, NH-C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, галоген, циано или C₁₋₆алкиленамин; или их фармацевтически приемлемые соли.

[0089] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В некоторых вариантах осуществления каждый из E¹ и E² представляет собой CR¹. В других вариантах осуществления E¹ представляет собой CR¹, и E²

представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления E^1 представляет собой N, и E^2 представляет собой CR^1 . В различных вариантах осуществления каждый из E^1 и E^2 представляет собой N.

[0090] Соединения формулы (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В различных вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-6}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-6}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $O-C_{0-6}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-6}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $N-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-6}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-6}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-6}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил или $NH-C_{0-6}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-6} алкиленамин. Например, R^{10} может представлять собой *i*-Pr, *t*-Bu, фенил, бензил, OCH_3 , Cl,



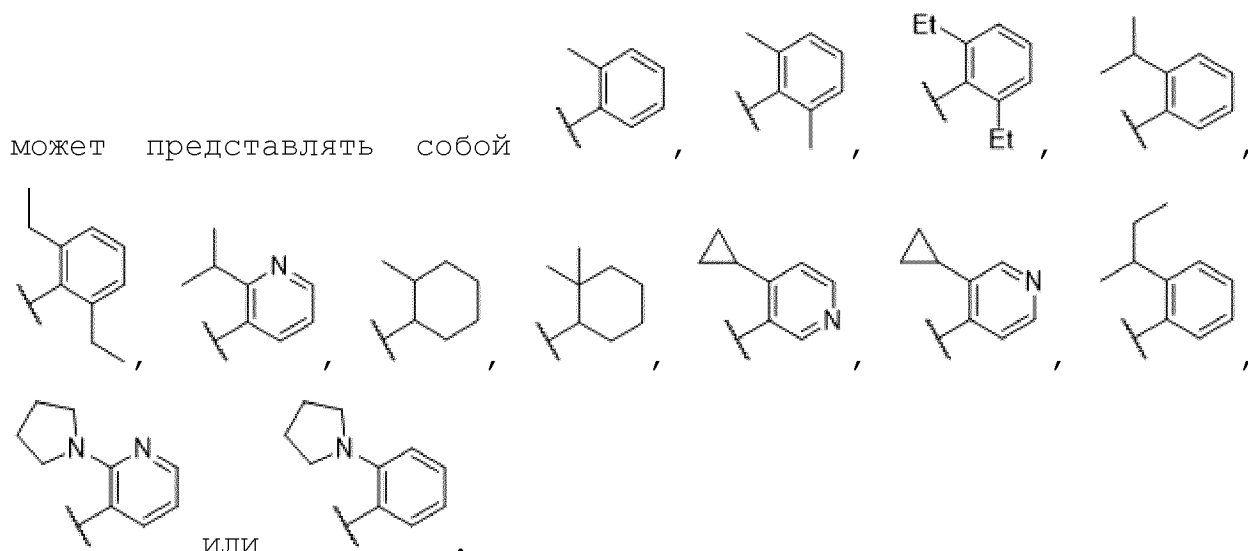


или

.

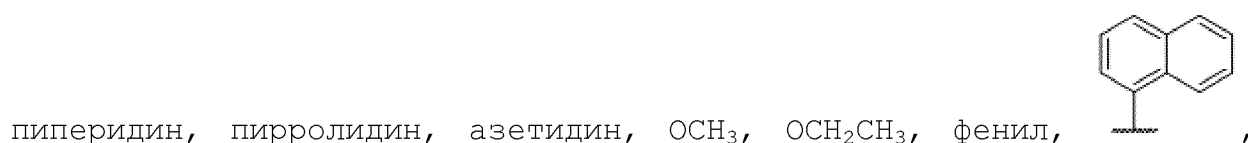
В некоторых вариантах

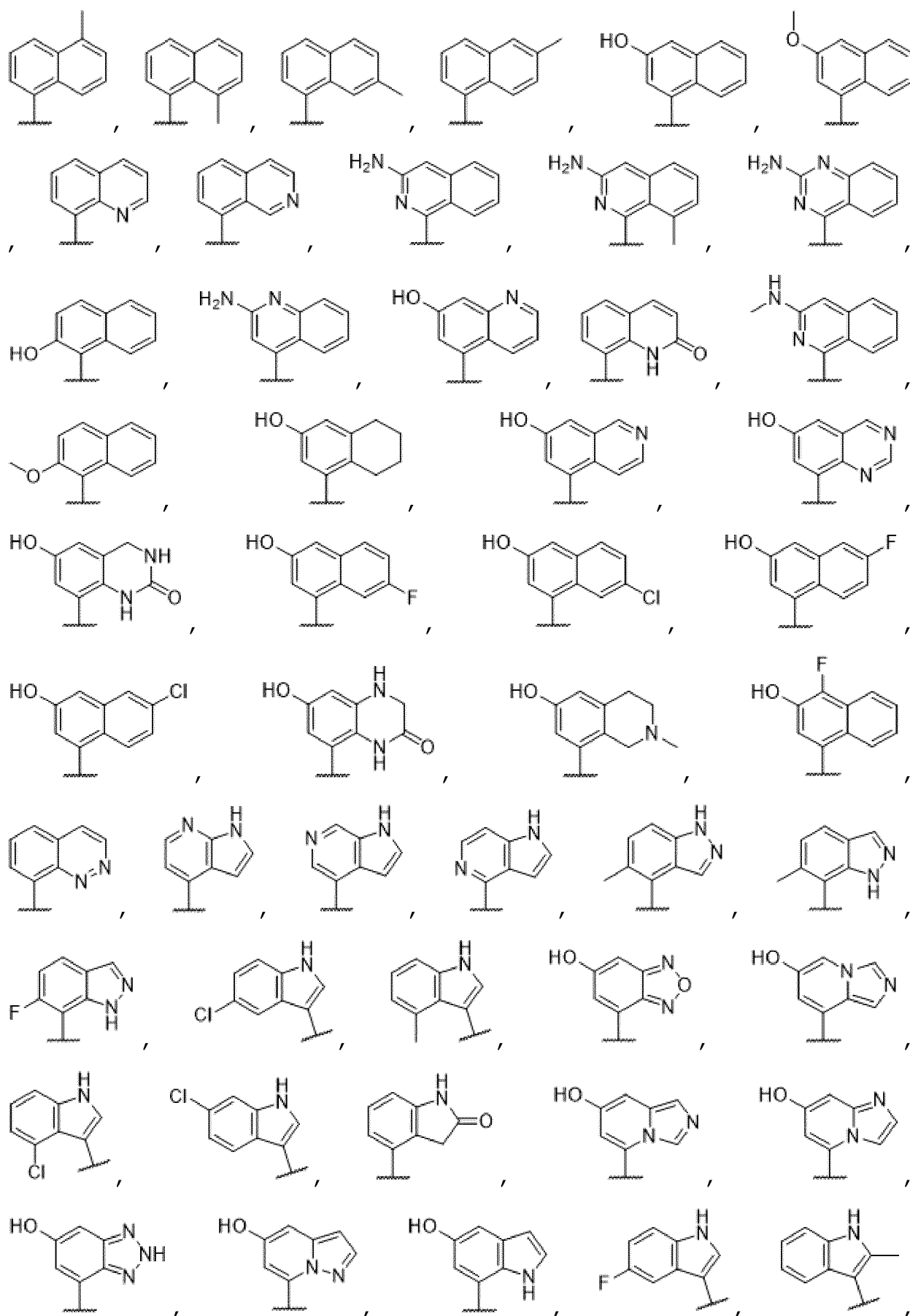
осуществления R^{10} предусматривает орто-замещенный арил, орто-замещенный гетероарил или 2-замещенный циклогексил. Например, R^{10}

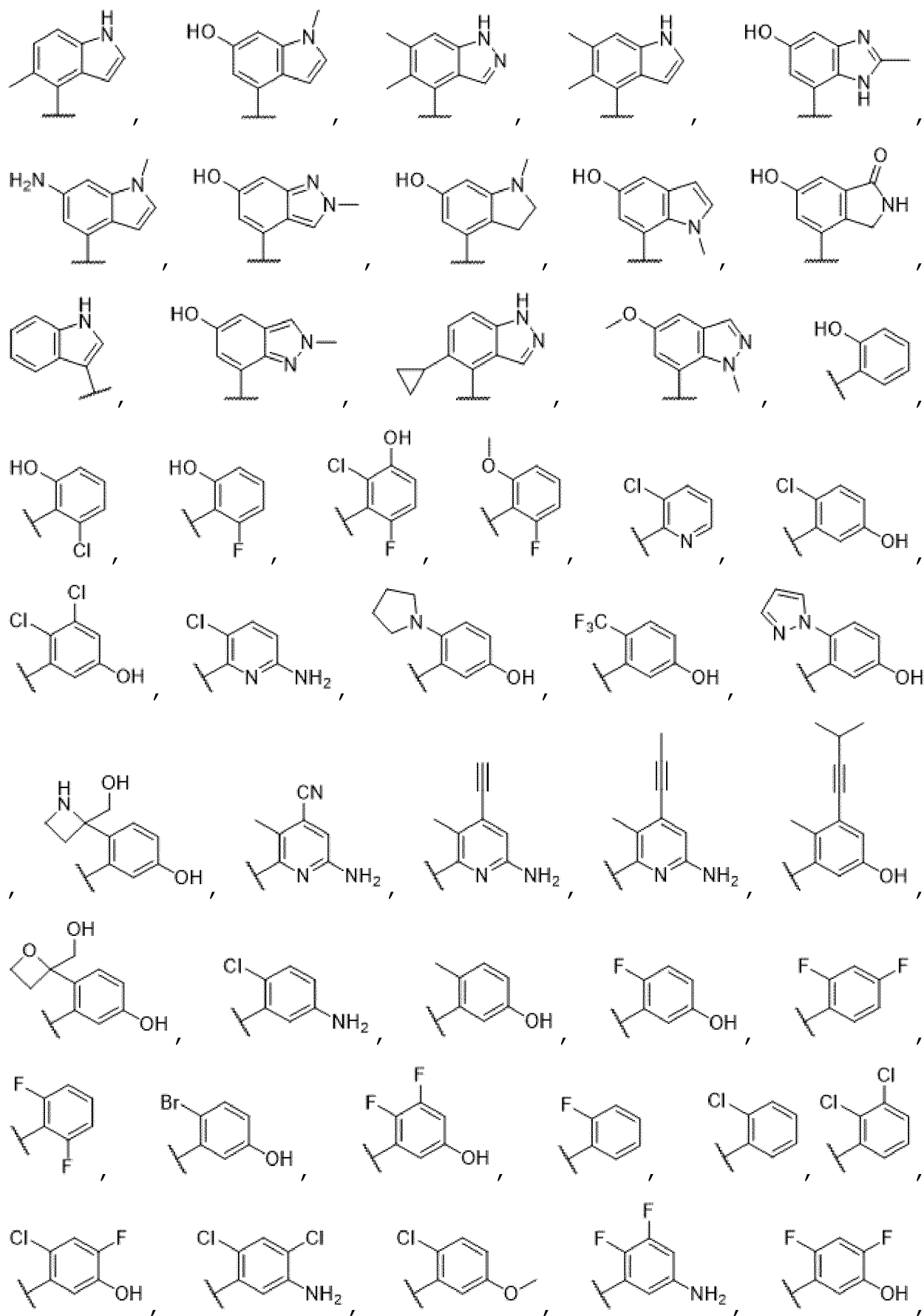


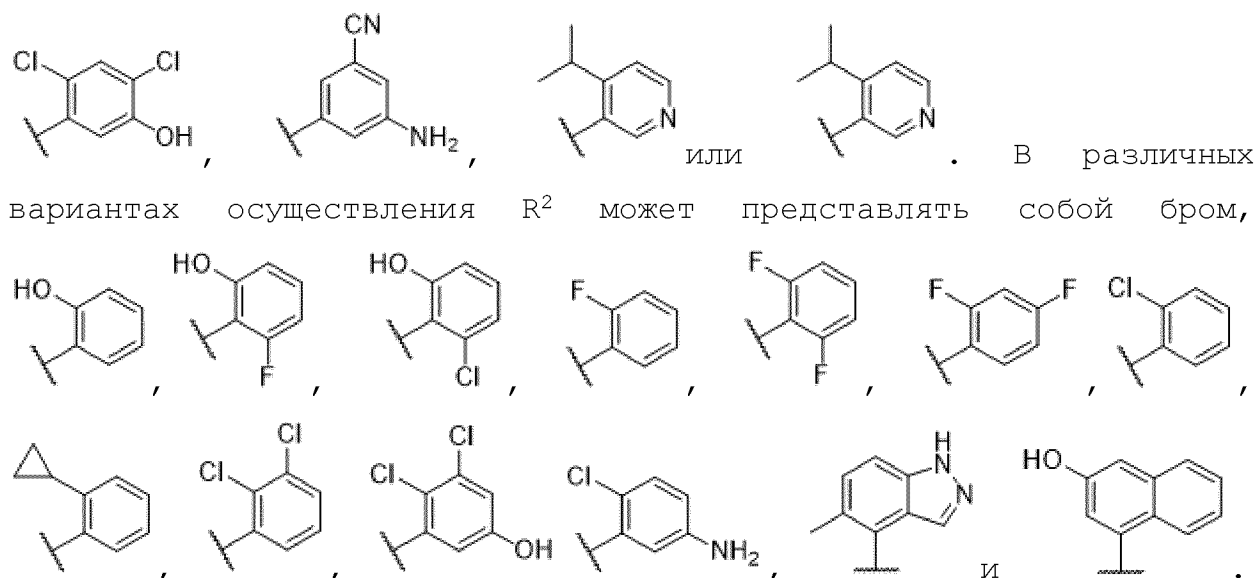
[0091] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

[0092] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероарил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, нафтил, пиридил, индазолил, индолил, азаиндолил, индолинил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, имидазолил, циннолинил, имидазопиридил, пиразолопиридил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиназолинонил, индолинонил, изоиндолинонил, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолинил или тетрагидроизохинолинил. Например, R^2 может представлять собой Cl, Br, CF_3 , циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,









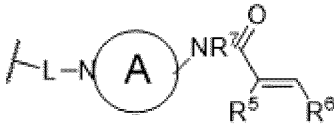
[0093] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В различных вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В различных вариантах осуществления R^3 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-2} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-2} галогеналкил. В различных вариантах осуществления R^3 представляет собой CF_3 .

[0094] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В некоторых вариантах



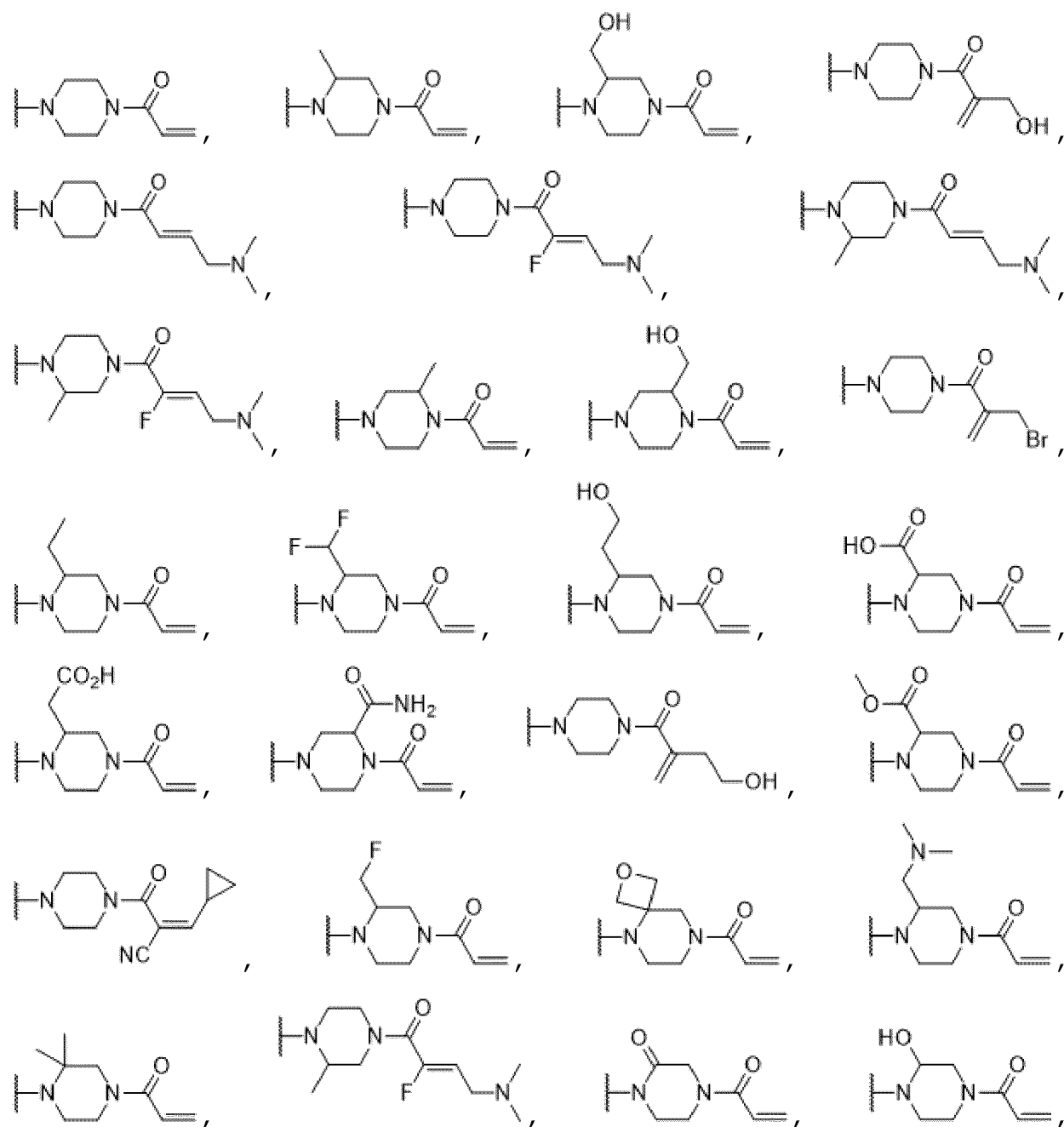
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой

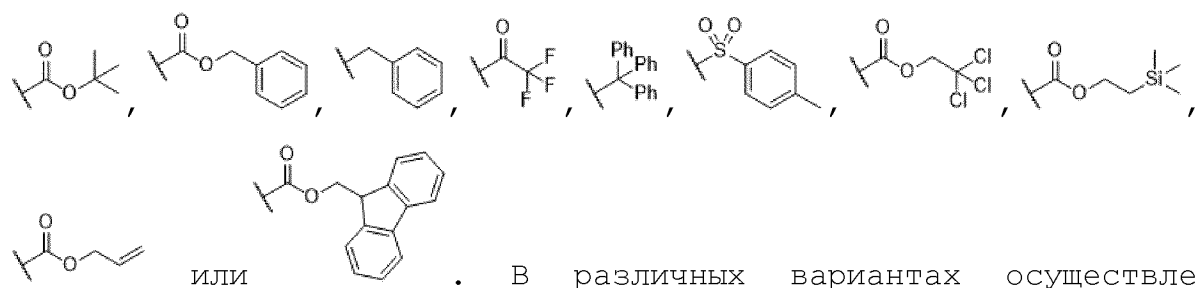
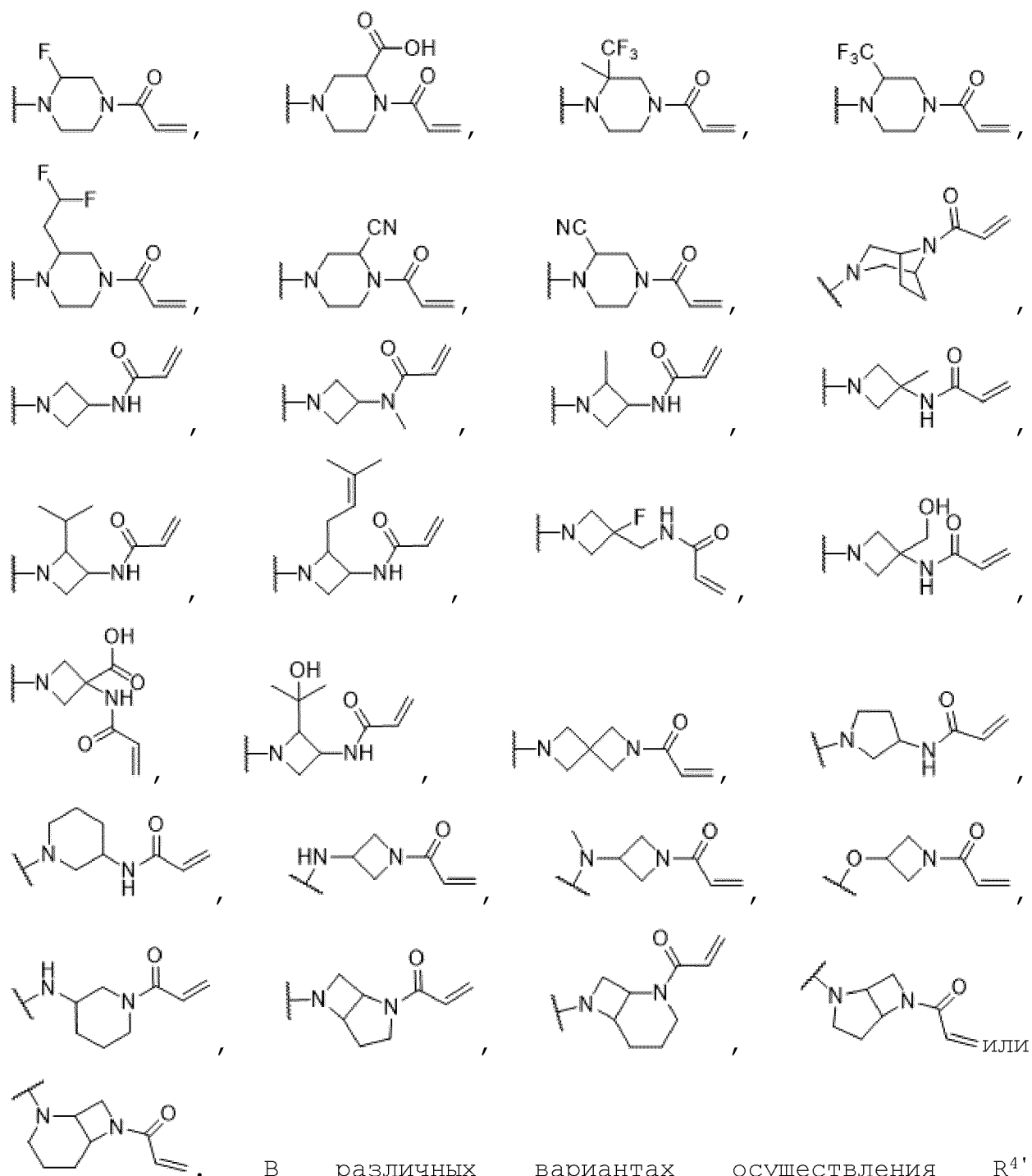


представляет собой . В некоторых вариантах

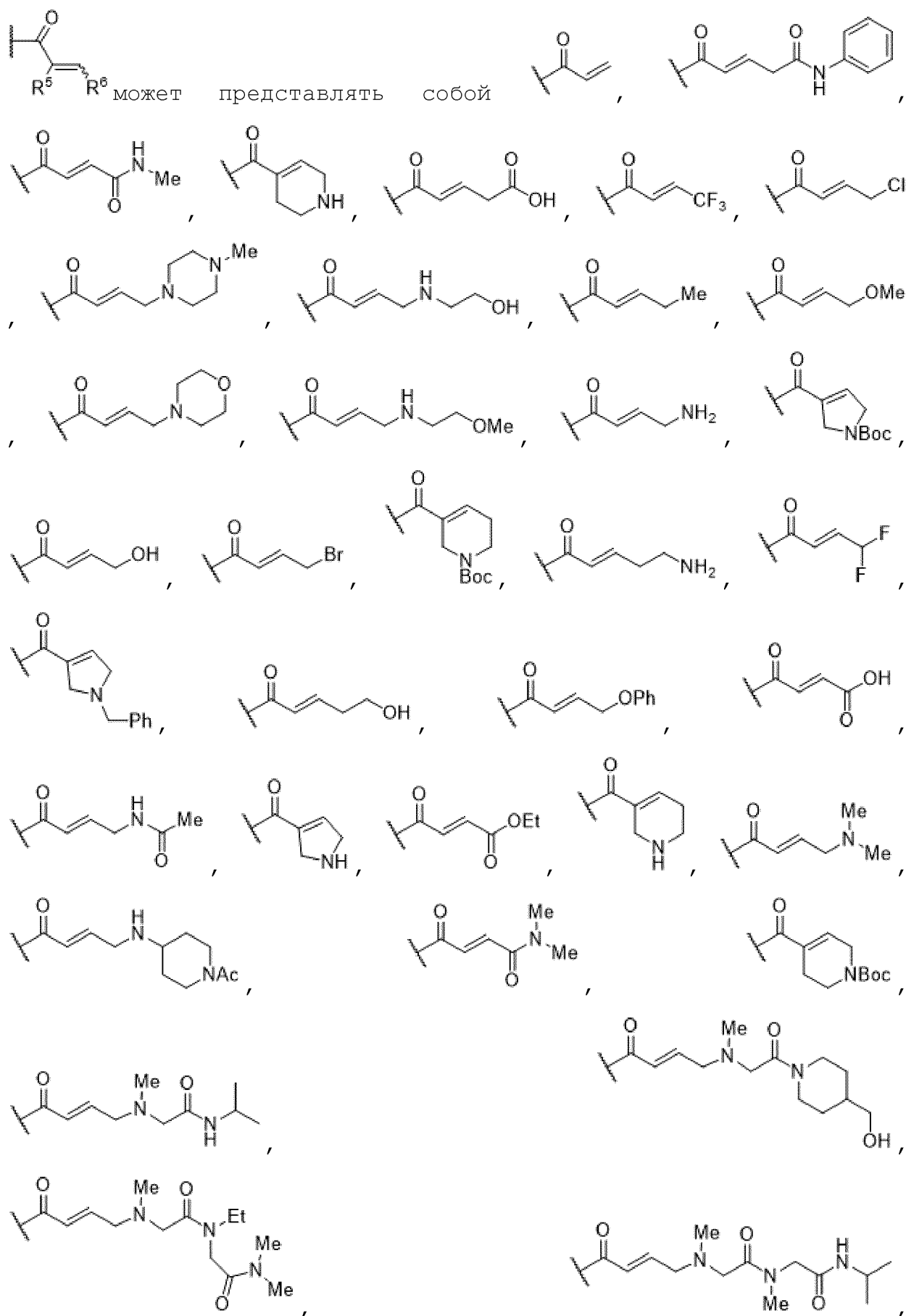
осуществления R^4 представляет собой . В некоторых

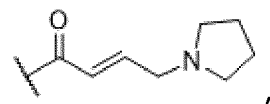
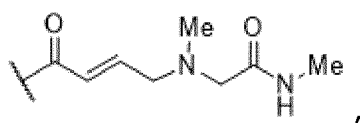
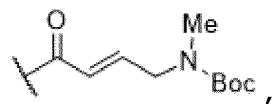
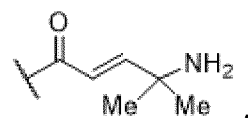
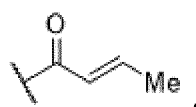
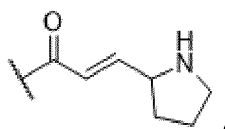
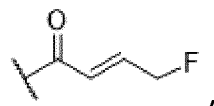
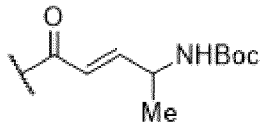
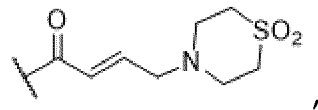
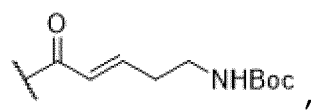
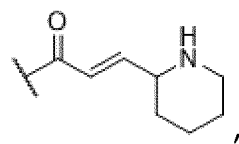
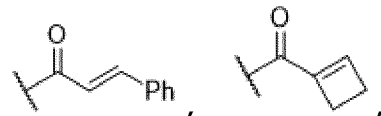
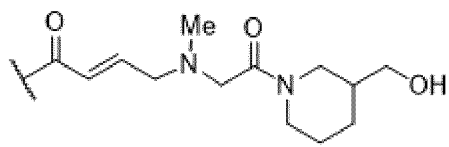
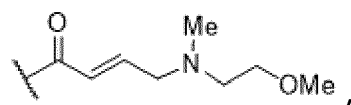
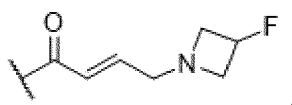
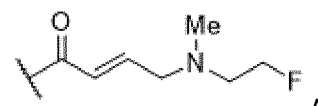
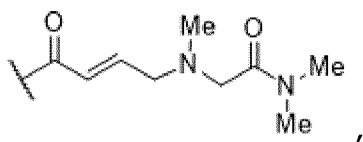
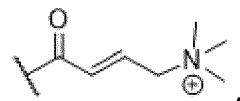
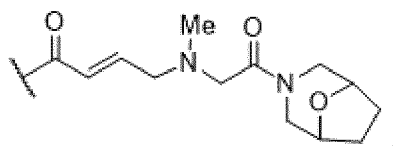
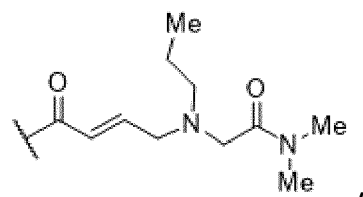
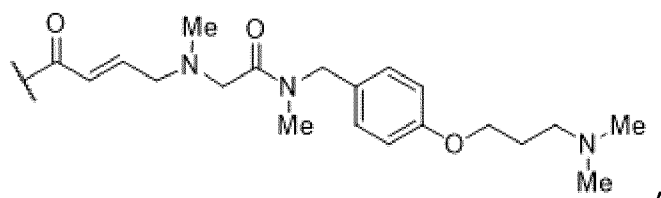
вариантах осуществления R^4 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой





В различных вариантах осуществления



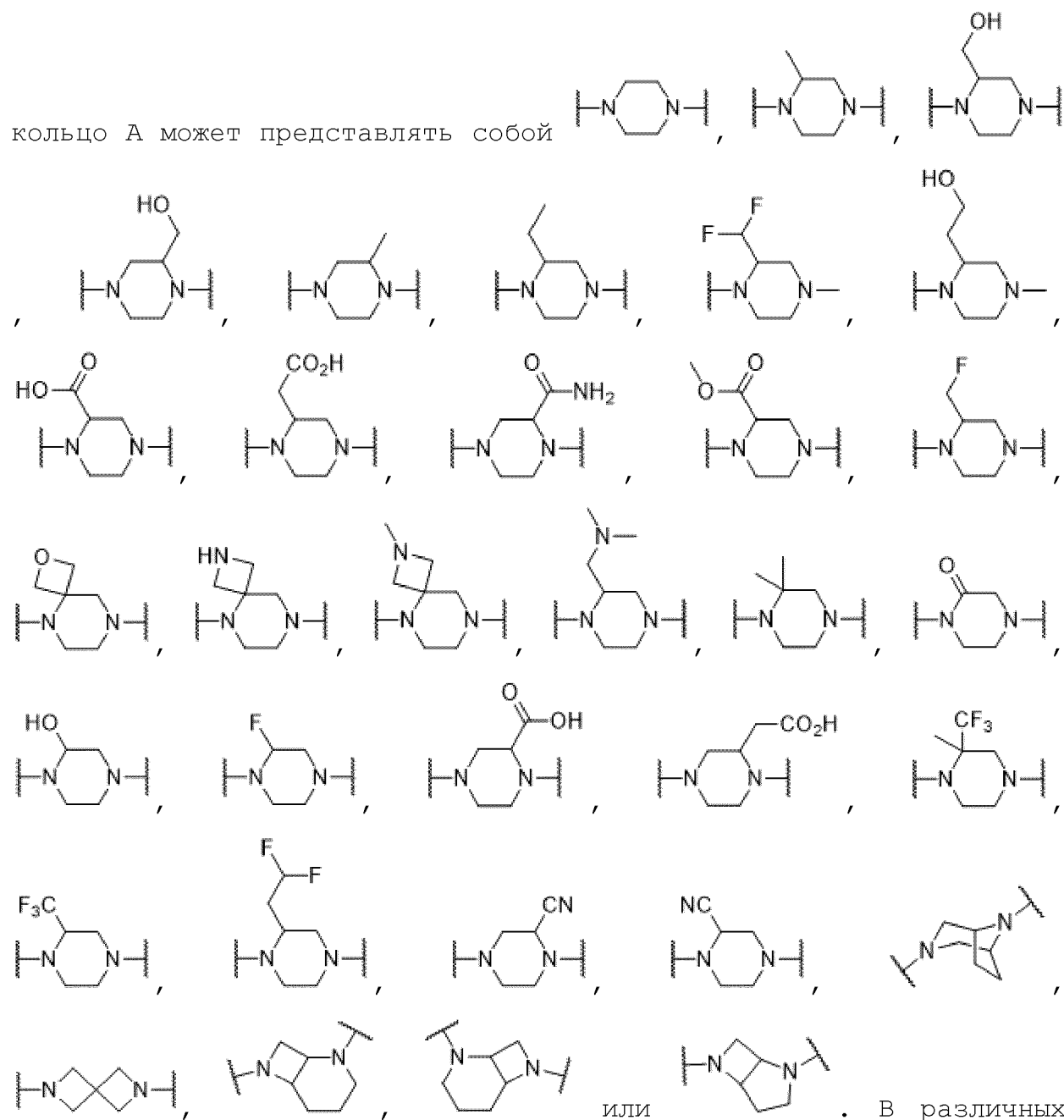


C1CCNCC1

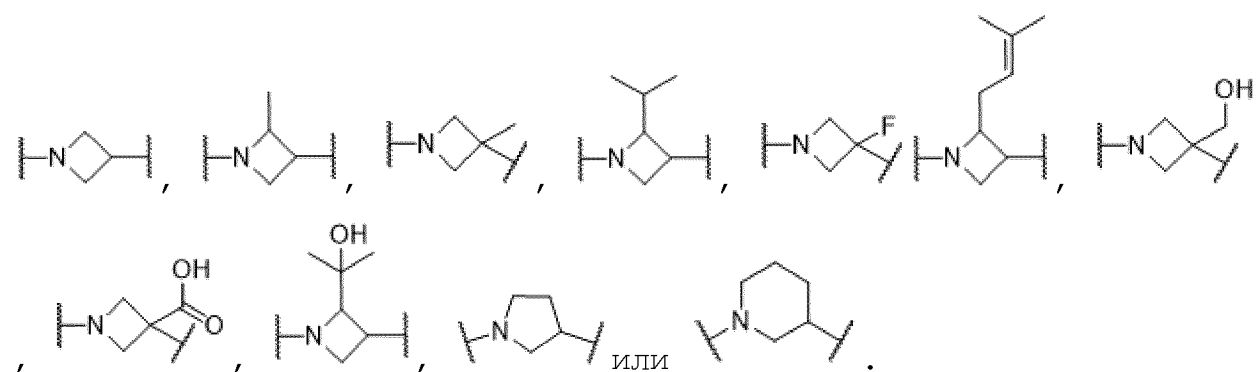
ИЛИ

В некоторых вариантах осуществления, кольцо A

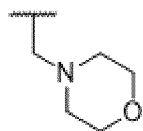
предусматривает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил или азетидинил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А предусматривает пиперидинил. В различных вариантах осуществления



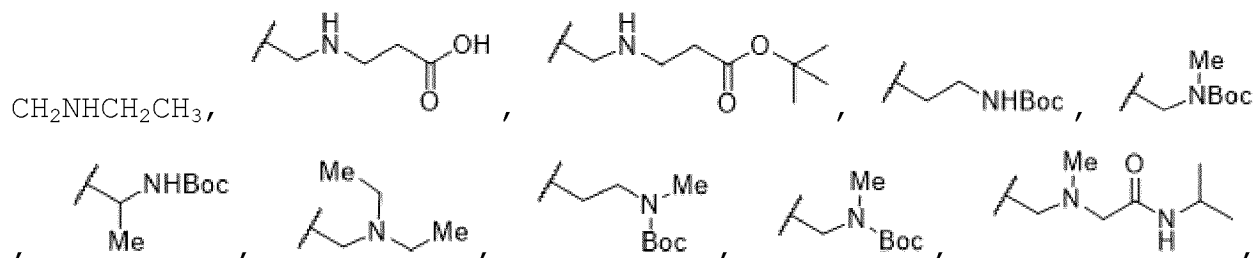
В различных вариантах осуществления кольцо А может представлять собой

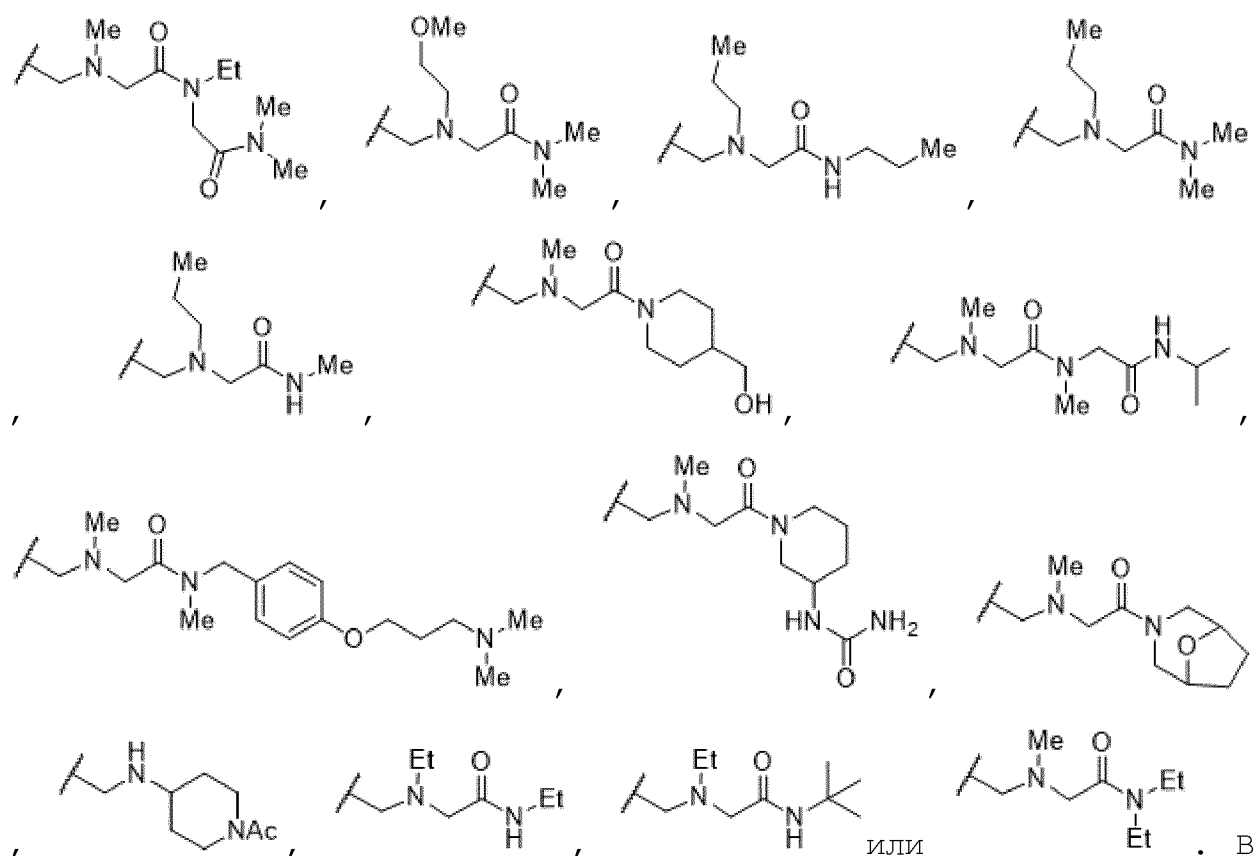


[0095] Соединения формулы (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV') или (V), раскрытые в данном документе, могут иметь один или несколько из следующих признаков. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C₁₋₂алкилен. В различных вариантах осуществления L представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой S. В различных вариантах осуществления L представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой H, Br, Cl, F, CN, CH₃, CF₃, CH₂Br, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂фенил, циклопропил, фенил, CH₂фенил, CH₂OCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂CH₃, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂C(O)NHCH₃, CH₂OC(O)CH₃ или

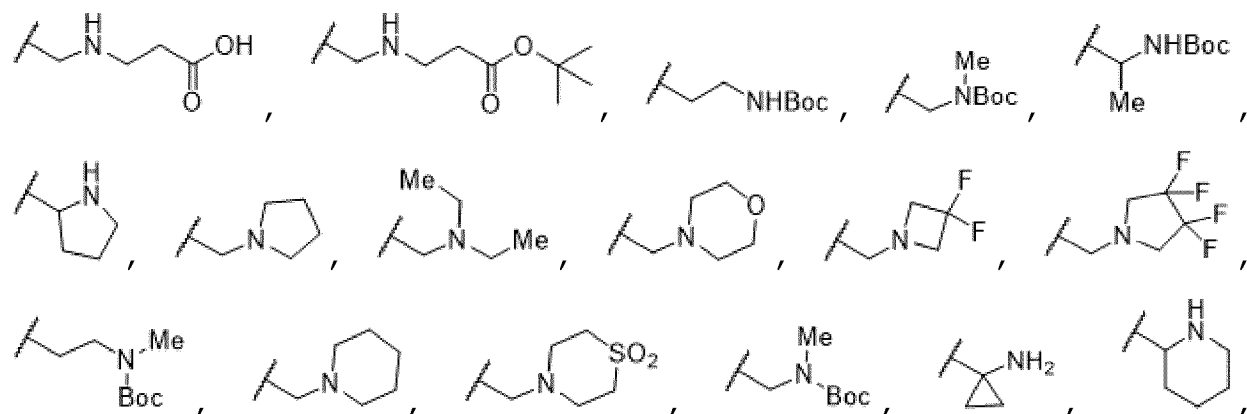


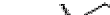
. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₆алкиленамин, C₀₋₆алкиленамид, C₀₋₁алкилен C(O)OC₁₋₃алкил, C₀₋₁алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₀₋₁алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил. В различных вариантах осуществления R⁶ представляет собой C₀₋₆алкиленамин или C₀₋₃алкиленамид и представляет собой CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHфенил, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂,





различных вариантах осуществления R^6 представляет собой фенил, циклопропил, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2NH_2 , $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl , CH_2Br , CH_2OCH_3 , CH_2O фенил, CH_2OH , CO_2H , $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3 , $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$ фенил, CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH , CH_2NMe_2 , $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,



с собой , , , , , , ,  или . В некоторых вариантах осуществления

[0096] Соединения, раскрытые в данном документе, могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Предусмотренные соединения могут быть составлены в фармацевтический состав, содержащий соединение, раскрытое в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное

вещество.

[0097] Также предусмотрен способ ингибирования G12C KRAS в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением или композицией, раскрытыми в данном документе. Дополнительно предусмотрен способ лечения рака у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе

AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	трет-бутилоксикарбонил
срме	циклопентилметилловый эфир
DCE	1,2-дихлорэтан
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DCM	дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAp	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв или экв. или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
г	грамм
ч.	час
HPLC	жидкостная хроматография при высоком

	давлении
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
реагент Лоуссона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
мг	миллиграмм
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллитий
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [1,1'-
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном

Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PR или PG или защ. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBTU	<i>N,N,N',N'</i>-тетраметил-<i>O</i>-(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TEA или Et ₃ N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет

[0098] Использование форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте осуществления описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено для лучшего

иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

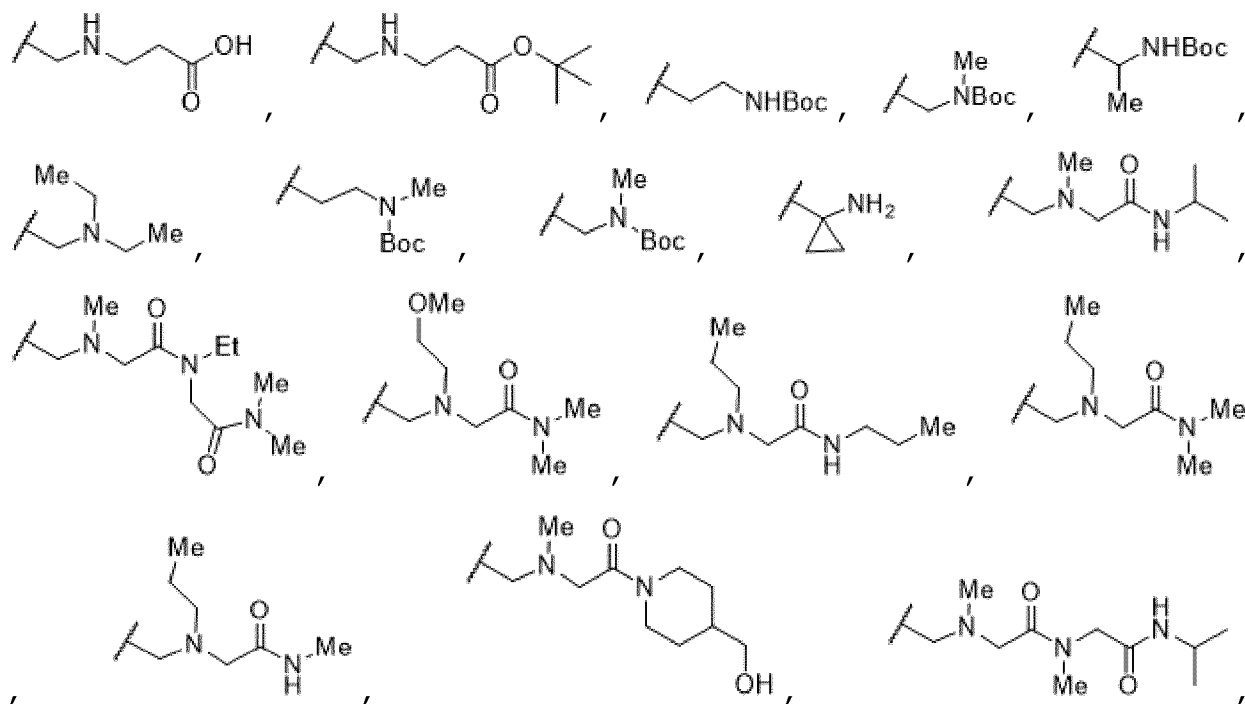
[0099] Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к C₁-C₈углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от "m" до "n" атомов углерода. Термин "алкилен" относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Алкильная (например, метил) или алкиленовая (например, -CH₂-) группа может быть замещена одним или несколькими и, как правило, одним - тремя заместителями, независимо выбранными, например, из галогена, трифторметила, трифторметокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, алкиламино, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈алкила, -OCOC₁₋₈алкила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₅₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила. Термин "галогеналкил", в частности, относится к алкильной группе, где по меньшей мере один, например один - шесть, или все атомы водорода в алкильной группе замещены атомами галогена.

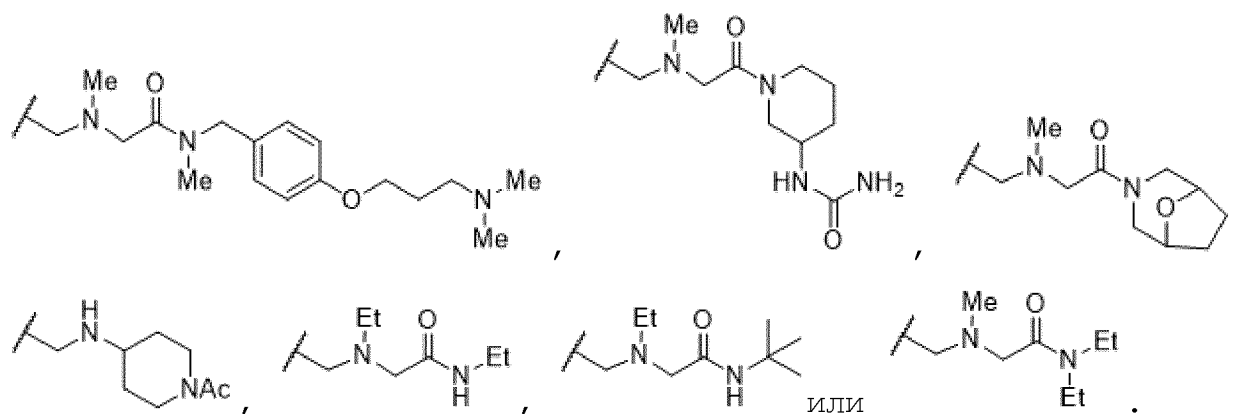
[00100] Термины "алкенил" и "алкинил" указывают на алкильную группу, которая дополнительно содержит соответственно двойную связь или тройную связь.

[00101] Применяемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "алкокси" определен как -OR, где R представляет собой алкил.

[00102] Применяемый в данном документе термин "амино" или "амин" взаимозаменяемо относится к -NR₂-группе, где каждый R представляет собой, например, H или заместитель. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа дополнительно замещена с образованием иона аммония, например, NR₃⁺. Аммонийные фрагменты,

в частности, включены в определение "амино" или "амин". Заместители могут представлять собой, например, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, амид или карбоксилат. R-группа может быть дополнительно замещена, например, одной или несколькими, например, одной – четырьмя группами, выбранными из галогена, циано, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, мочевины, карбонила, карбоксилата, амина и амида. "Амидная" или "амидо-" группа взаимозаменяемо относится к группе, аналогичной аминной или аминокгруппе, но дополнительно содержащей C(O), например, – C(O)NR₂. Некоторые предусмотренные амино- или амидогруппы (некоторые с необязательными алкиленовыми группами, например, алкиленамино или алкиленамидо) включают CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHфенил, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂CH₂CCH₃, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂, CH₂NHCH₂CH₃,





[00103] Применяемый в данном документе термин "арил" относится к C_{6-14} моноциклической или полициклической ароматической группе, предпочтительно C_{6-10} моноциклической или бициклической ароматической группе или к C_{10-14} полициклической ароматической группе. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к C_{10-14} бициклическим и трициклическим углеродным кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной – четырьмя группами, независимо выбранными, например, из галогена, C_1-8 алкила, C_2-8 алкенила, C_2-8 алкинила, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, алкокси, amino, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_8$ алкила, $-OCOC_1-C_8$ алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, C_5-C_{10} арила и C_5-C_{10} гетероарила.

[00104] Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому карбоциклическому кольцу, где полициклическое кольцо может быть конденсированным, соединенным мостиковой связью кольцом или спирокольцом. Карбоциклическое кольцо может содержать от 3 до 10 углеродных атомов кольца. Предусмотренные карбоциклические кольца включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклононил.

[00105] Применяемый в данном документе термин

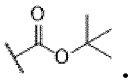
"гетероциклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую), насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую 3 или более (например, от 3 до 12, от 4 до 10, от 4 до 8 или от 5 до 7) атомов в общей сложности, из которых один – пять (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, дигидропирролил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиридинил, оксациклогептил, диоксациклогептил, тиациклогептил и диазациклогептил.

[00106] Если не указано иное, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной – четырьмя группами. Некоторые предусмотренные заместители включают галоген, C_1-8 алкил, C_2-8 алкенил, C_2-8 алкинил, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, алкокси, amino, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_8$ алкил, $-OCOC_1-C_8$ алкил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_3-C_{10} гетероциклоалкил, C_5-C_{10} арил и C_5-C_{10} гетероарил.

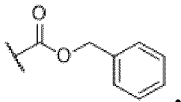
[00107] Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе (например, бициклической), содержащей от одного до трех ароматических колец и содержащей от одного до четырех (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 7 атомов кольца. Гетероарил также относится к C_{10-14} бициклическим и трициклическим кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазирил, триазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадизолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотифенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил,

имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридирил, оксазолопиридирил, фталазинил, птеридинил, пуририл, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или несколькими и, в частности, одним - четырьмя или одним или двумя заместителями. Предусмотренные заместители включают галоген, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈алкил, -OCOC₁₋₈алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₃₋₁₀гетероциклоалкил, C₅₋₁₀арил и C₅₋₁₀гетероарил.

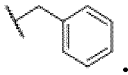
[00108] Применяемый в данном документе термин Boc относится

к структуре .

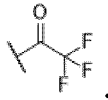
[00109] Применяемый в данном документе термин Cbz относится

к структуре .

[00110] Применяемый в данном документе термин Bn относится

к структуре .

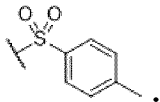
[00111] Применяемый в данном документе термин

трифторацетамид относится к структуре .

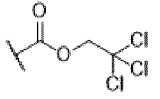
[00112] Применяемый в данном документе термин тритил

относится к структуре .

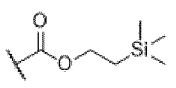
[00113] Применяемый в данном документе термин тозил

относится к структуре .

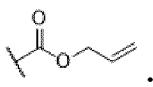
[00114] Применяемый в данном документе термин Troc

относится к структуре .

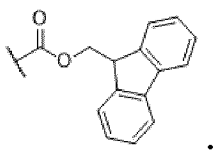
[00115] Применяемый в данном документе термин Teos

относится к структуре .

[00116] Применяемый в данном документе термин Alloc

относится к структуре .

[00117] Применяемый в данном документе термин Fmoc

относится к структуре .

Соединения в соответствии с настоящим изобретением

[00118] В данном документе предусмотрены ингибиторы KRAS, характеризующиеся структурами с одной из формул I-V, рассмотренных более подробно ниже.

[00119] Соединения, раскрытые в данном документе, включают все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения, при этом один или несколько атомов соединений, раскрытых в данном документе, заменены атомами, имеющими такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Такие меченные радиоактивным изотопом соединения могут применяться для способствования определению или измерению эффективности соединений посредством описания, например, места или механизма действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включен радиоактивный изотоп, являются применимыми в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их обнаружения.

[00120] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как

дейтерий, т. е. ^2H , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инаktivации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно, является более предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

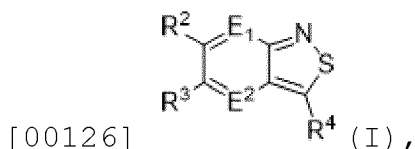
[00121] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения со структурой (I), как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в разделах Препараты и Примеры, как изложено ниже, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[00122] Меченные изотопами соединения, раскрытые в данном документе, как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых примерах и схемах, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[00123] Некоторые из соединений, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде стереоизомеров (т. е. изомеров, которые отличаются лишь пространственным расположением атомов), включая оптические изомеры и конформационные изомеры (или конформеры). Соединения, раскрытые в данном документе, включают все стереоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных стереоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого стереоизомера, и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и отдельные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии со способами, которые известны специалистам в данной области техники. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, включают все таутомерные формы соединений.

[00124] Некоторые из соединений, раскрытых в данном документе, могут существовать в виде атропоизомеров, которые являются конформационными стереоизомерами, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого атропоизомера или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях, если вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, то могут допускаться разделение и выделение изомерных видов молекул.

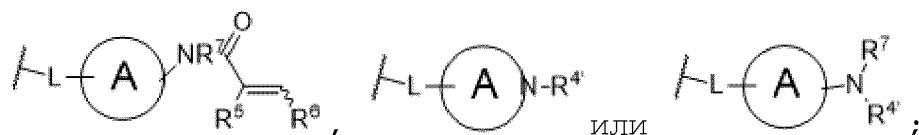
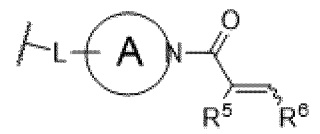
[00125] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (I),



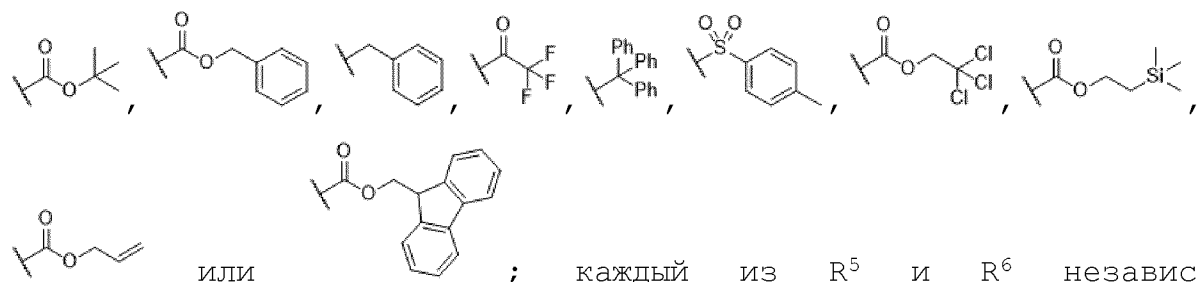
[00127] где каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹; R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген; R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₈циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₇гетероциклоалкил, C₀₋₃алкиленарил или C₀₋₃алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или

гетероарил;

R⁴ представляет собой

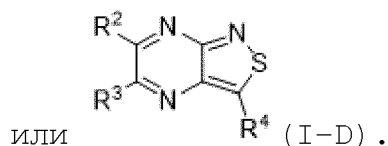
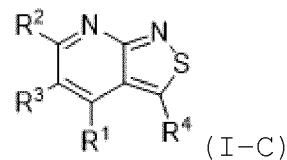
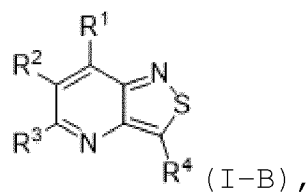
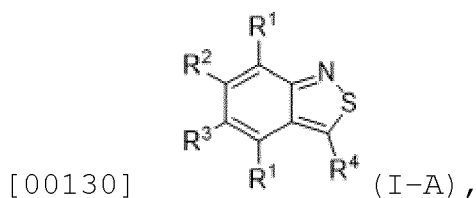


[00128] кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; $R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или выбран из



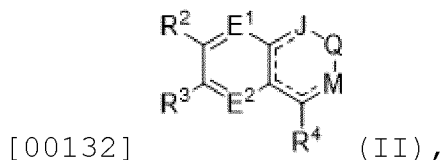
; каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, или его фармацевтически приемлемая соль.

[00129] Соединение формулы I может находиться в форме формулы (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D):

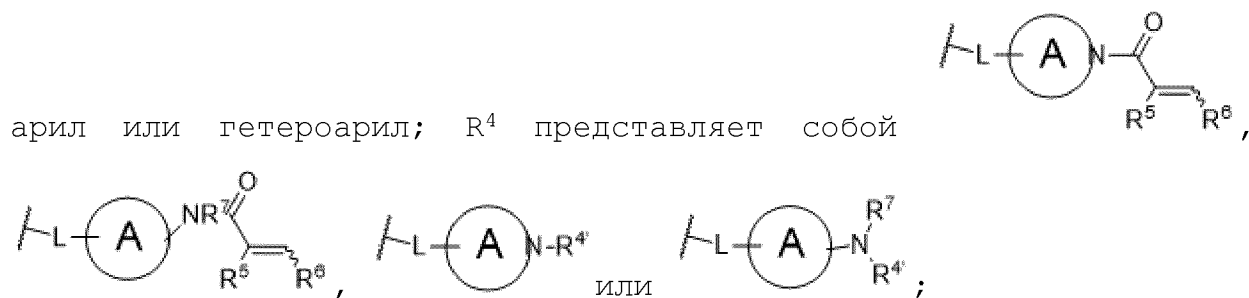


[00131] В настоящем изобретении также предусмотрено

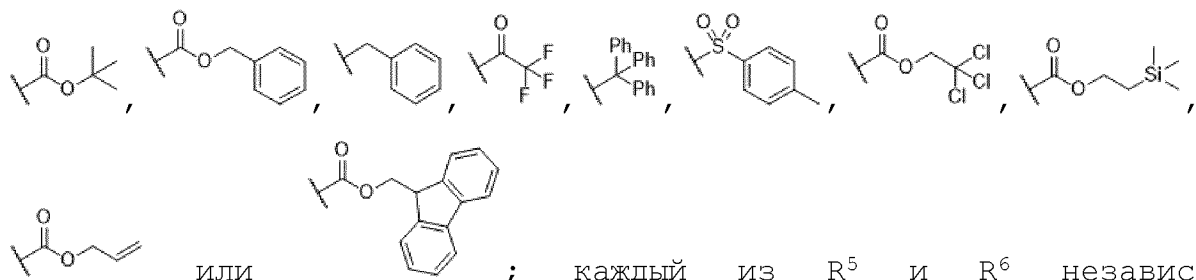
соединение, характеризующееся структурой формулы (II),



[00133] где каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹; J представляет собой N, NR¹⁰ или CR¹⁰; M представляет собой N, NR¹³ или CR¹³; == при необходимости представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности; R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген; R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₈циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₇гетероциклоалкил, C₀₋₃алкиленарил или C₀₋₃алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил,



[00134] кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; R^{4'} представляет собой H, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₈циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₇гетероциклоалкил, C₀₋₃алкиленарил или выбран из

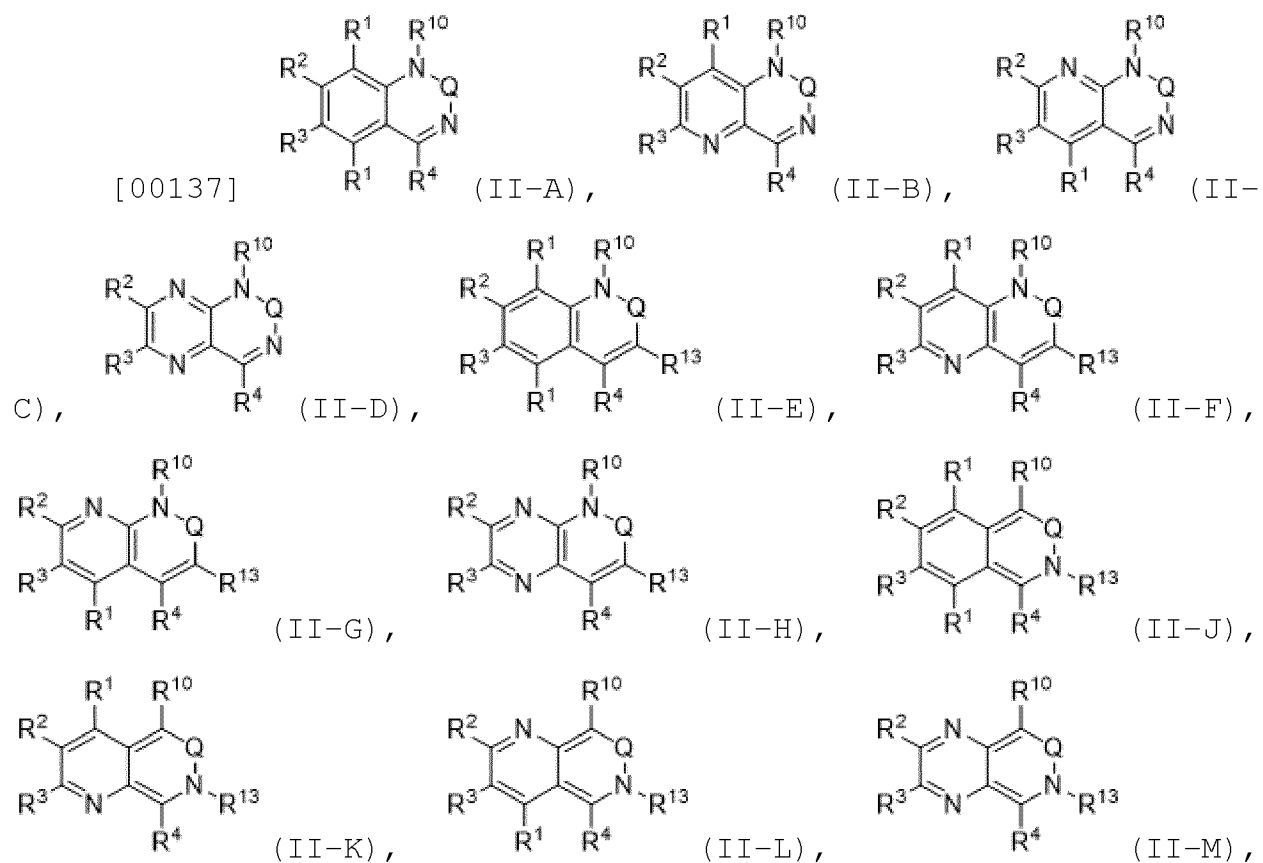


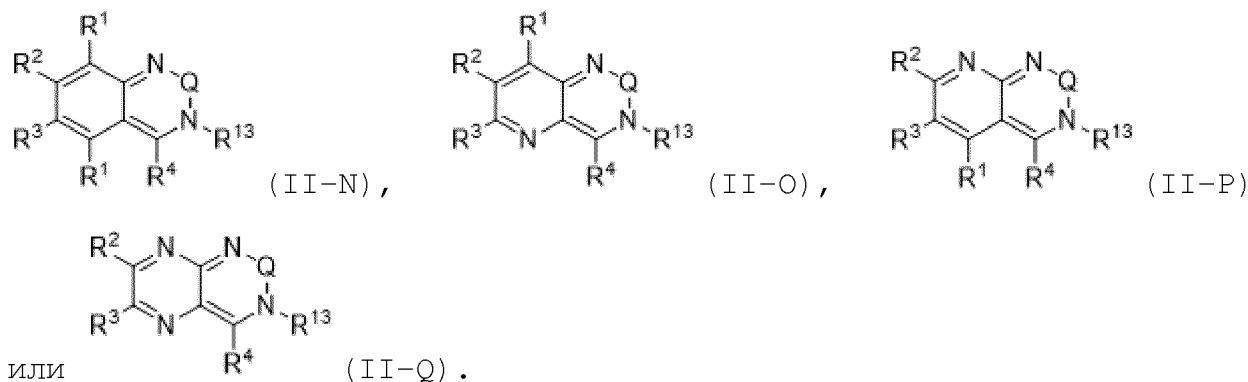
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-О-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо; R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкиленарил, C_{0-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкиленарил, $O-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкиленарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкиленарил, $NH-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; и R^{13} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкиленамин и C_{3-5} циклоалкил, или его фармацевтически приемлемая соль, при условии, что: (1) если J представляет собой NR^{10} , M представляет собой N или CR^{13} ; (2) если M представляет собой NR^{13} , J представляет собой N или CR^{10} ; (3) если J представляет собой CR^{10} , M представляет собой N или NR^{13} ; и (4) если M представляет собой CR^{13} , J представляет собой N или NR^{10} .

[00135] В различных вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой CR^{13} . В некоторых вариантах

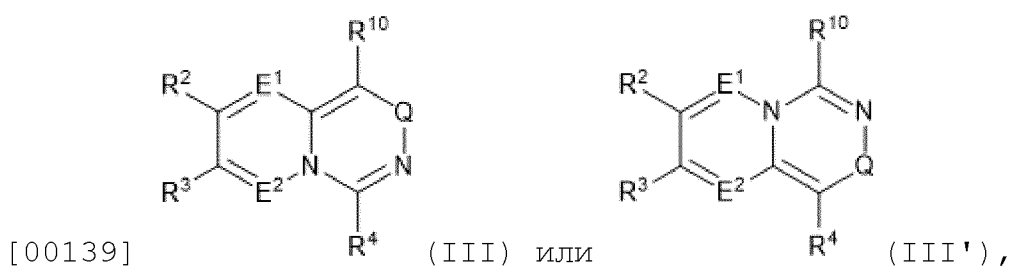
осуществления J представляет собой CR^{10} , и M представляет собой NR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой CR^{10} , и M представляет собой N. В различных вариантах осуществления J представляет собой N, и M представляет собой NR^{13} . В некоторых вариантах осуществления J представляет собой N, и M представляет собой CR^{13} . Некоторые конкретно предусмотренные R^{13} включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трифторметил, CH_2NH_2 и циклопропил. В некоторых вариантах осуществления J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если Q представляет собой $C=O$, и каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , то либо (1) R^{10} представляет собой C_{1-3} алкиленарил, C_{1-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{1-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил или галоген; либо (2) R^{13} представляет собой C_{1-3} галогеналкил или C_{3-5} циклоалкил.

[00136] Соединение формулы II может находиться в форме формулы (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), (II-H), (II-I), (II-J), (II-K), (II-L), (II-M), (II-N), (II-O), (II-P), или (II-Q):



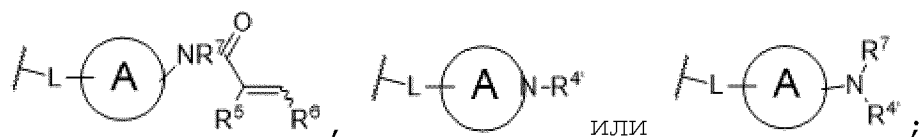


[00138] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (III) или формулы (III'),



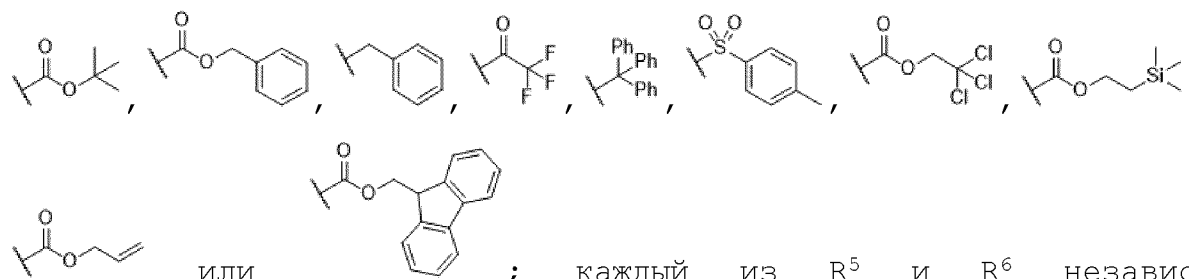
[00140] где каждый R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}алкил)_2$, циано или галоген; R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или C_{0-3} алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил,

арил или гетероарил; R^4 представляет собой



[00141] кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет

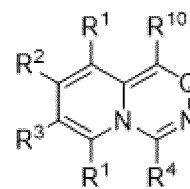
собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; $R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или выбран из



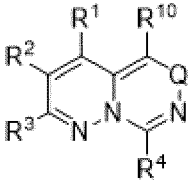
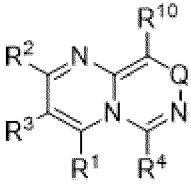
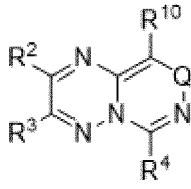
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо; и R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкиленарил, C_{0-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкиленарил, $O-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкиленарил, $NH-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин, или его фармацевтически приемлемая соль.

[00142] Соединение формулы III может находиться в форме

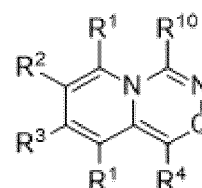
формулы (III-A), (III-B), (III-C) или (III-D):



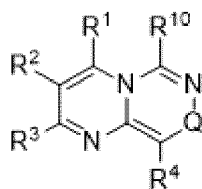
(III-D)

А),  (III-B),  (III-C) или  (III-D).

[00143] Соединение формулы III' может находиться в форме

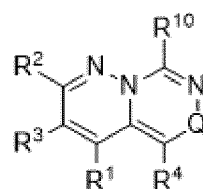


формулы (III-A'), (III-B'), (III-C') или (III-D'):



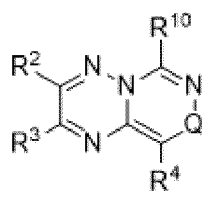
(III-A'),

(III-B'),



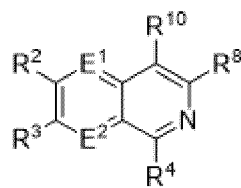
(III-C')

или



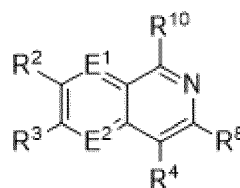
(III-D').

[00144] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (IV) или формулы (IV'),



[00145]

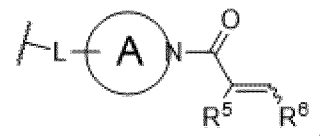
(IV) или



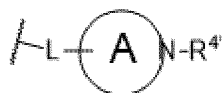
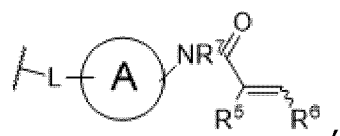
(IV'),

[00146] где каждый из E¹ и E² независимо представляет собой CR¹ или N; R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген; R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₈циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₇гетероциклоалкил, C₀₋₃алкиленарил или C₀₋₃алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋

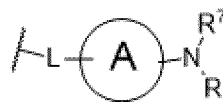
залкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R^3 представляет собой галоген, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или



гетероарил; R^4 представляет собой

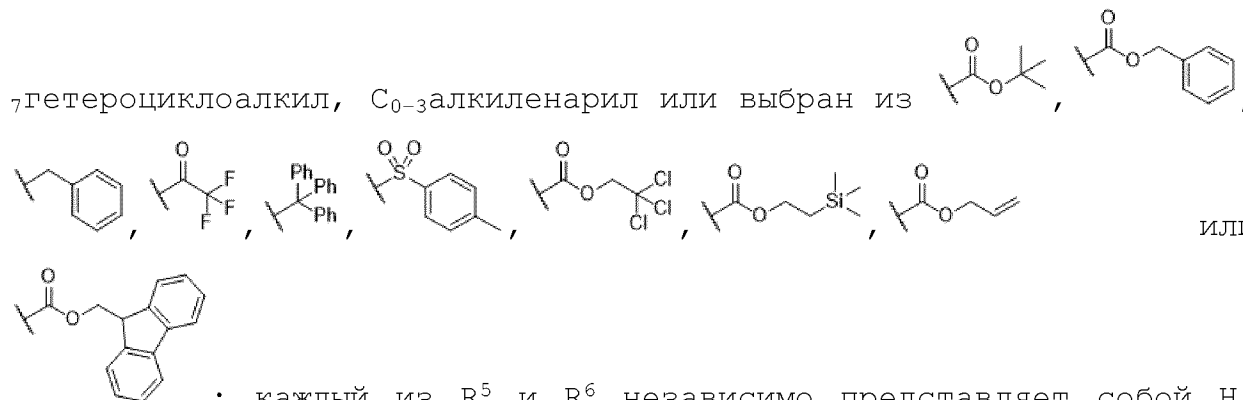


или

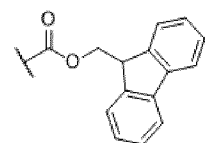


; кольцо А

представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; R^4 представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или выбран из

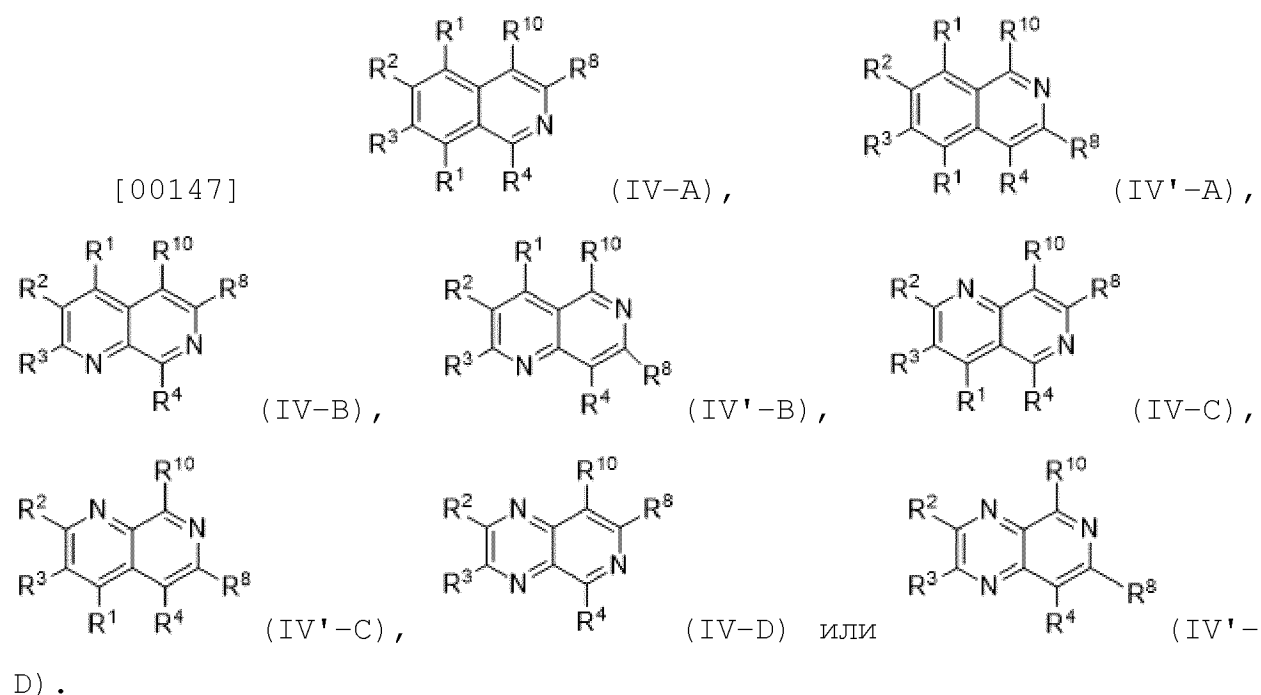


или

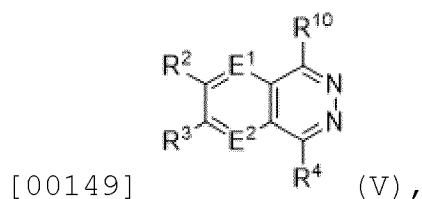


; каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^8 представляет собой C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси,

галоген, циано, нитро, C_{3-6} циклоалкил или $NR^{11}R^{12}$; каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил; и R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкиленарил, C_{0-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкиленарил, $O-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкиленарил, $NH-C_{0-3}$ алкиленгетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , и R^8 представляет собой гидроксигруппу, галоген, нитро или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой метил. Соединение может иметь структуру формулы (IV-A), (IV'-A), (IV-B), (IV'-B), (IV-C), (IV'-C), (IV-D) или (IV'-D):



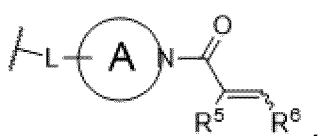
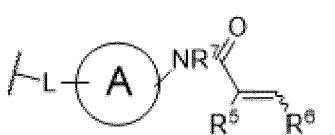
[00148] Также в данном документе предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (V),



[00150] где каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой

CR^1 или N ; R^1 независимо представляет собой H , гидроксигруппу, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}алкил)_2$, циано или галоген; R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или C_{0-3} алкиленгетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо; R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или

гетероарил; R^4 представляет собой

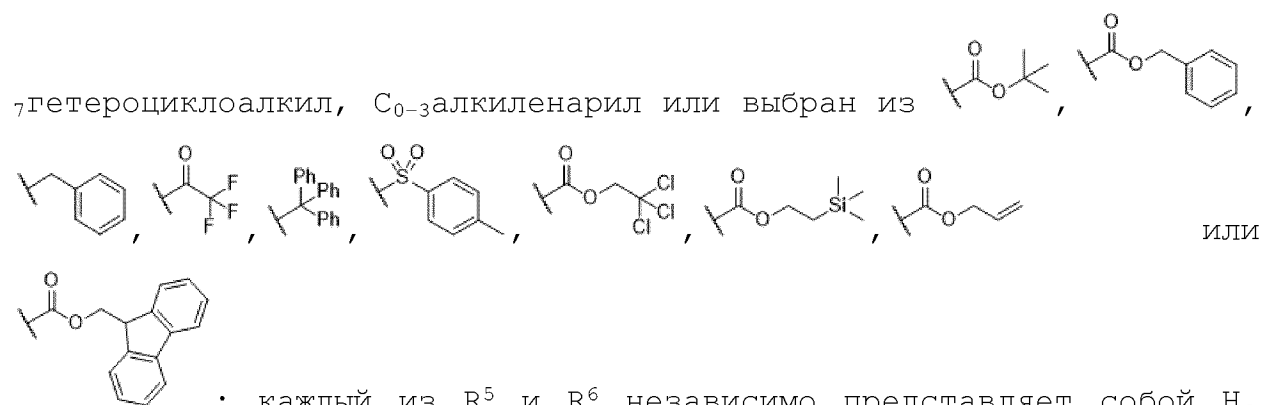




или



кольцо A

представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо; L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O , S или NH ; R^4 представляет собой H , C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- OH , C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или выбран из



или

; каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H , галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- OH , C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-6}

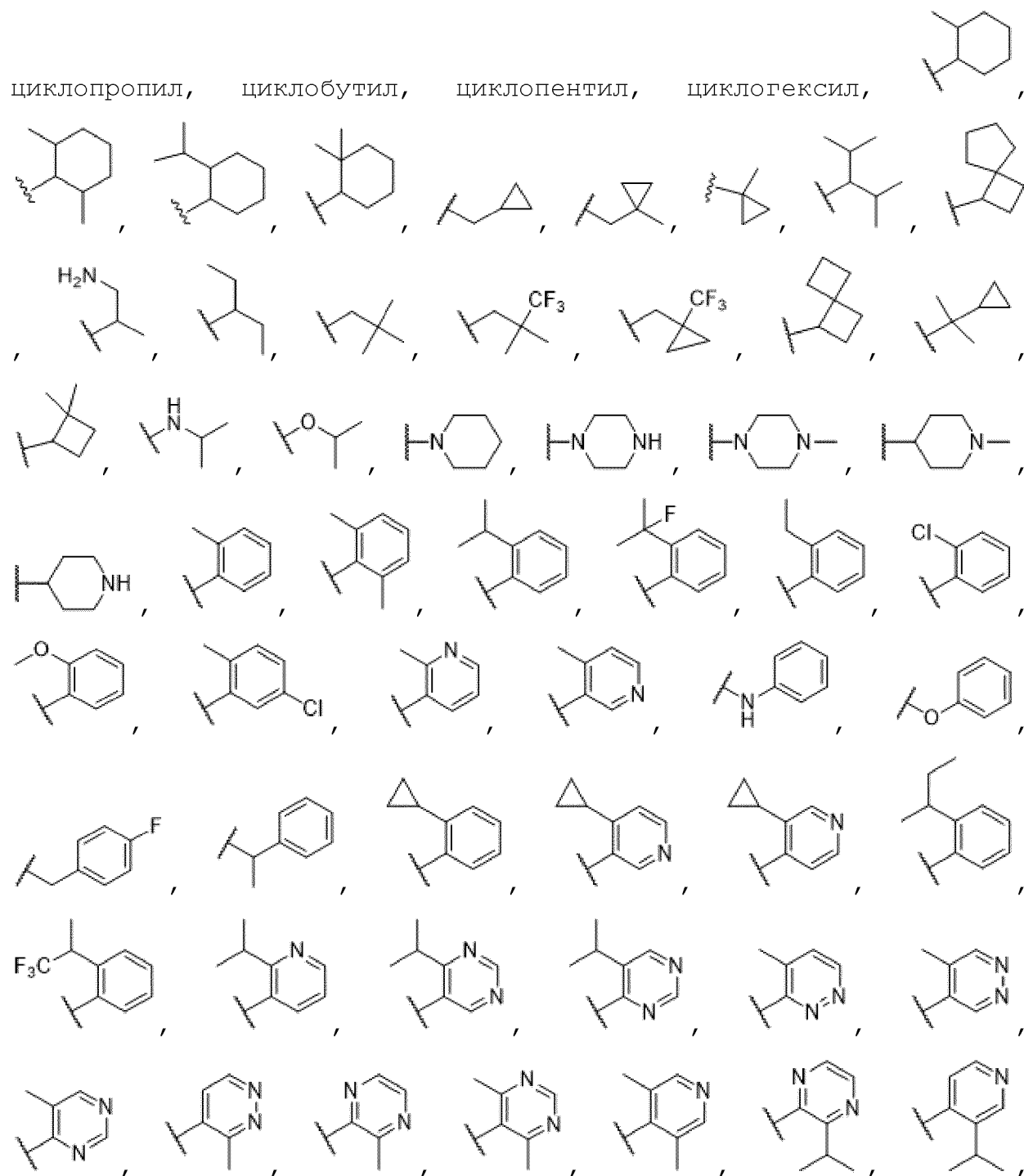
залкилен-С(О)ОН, C_{0-3} алкилен-С(О)ОС $_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-О-арил, C_{0-3} алкилен-С(О)С $_{1-4}$ алкилен-ОН, C_{0-3} алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил, C_{0-3} алкилен-С $_{2-7}$ гетероциклоалкил, C_{0-3} алкиленарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; R^7 представляет собой Н или С $_{1-3}$ алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и R^{10} представляет собой С $_{1-8}$ алкил, C_{0-3} алкиленарил, C_{0-3} алкиленгетероарил, C_{0-3} алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил, C_{0-3} алкилен-С $_{2-7}$ гетероциклоалкил, С $_{1-6}$ алкокси, О-С $_{0-3}$ алкиленарил, О-С $_{0-3}$ алкиленгетероарил, О-С $_{0-3}$ алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил, О-С $_{0-3}$ алкилен-С $_{2-7}$ гетероциклоалкил, NH-С $_{1-8}$ алкил, N-С $_{1-8}$ алкил, NH-С $_{0-3}$ алкиленарил, NH-С $_{0-3}$ алкиленгетероарил, NH-С $_{0-3}$ алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил, NH-С $_{0-3}$ алкилен-С $_{2-7}$ гетероциклоалкил, галоген, циано или С $_{1-6}$ алкиленамин; или их фармацевтически приемлемые соли.

[00151] Для соединений формул (II), (III) и (III'). В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой С=О. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой С=S. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой С=NR⁸. R⁸ может представлять собой С $_{1-2}$ алкил, например метил.

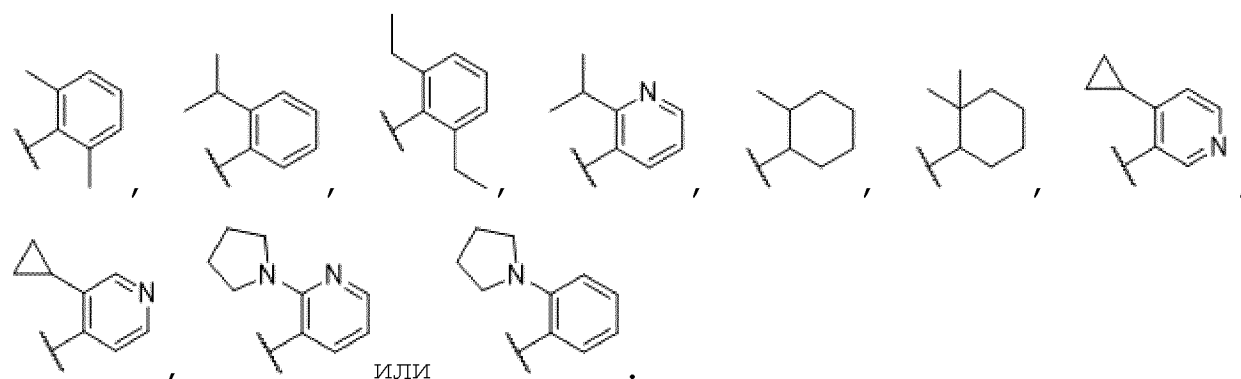
[00152] Q может представлять собой CR⁸R⁹ или C=CR⁸R⁹. R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное кольцо, например циклопропильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой С $_{1-2}$ алкил (например, метил), и R⁹ представляет собой Н.

[00153] Для соединений формул (II), (III), (III'), (IV), (IV') и (V). В различных вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С $_{1-4}$ алкил, арил, гетероарил, С $_{3-6}$ циклоалкил, С $_{3-6}$ гетероциклоалкил, С $_{1-4}$ алкокси или арилокси. В различных вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С $_{1-8}$ алкил, С $_{1-5}$ алкил или С $_{1-3}$ алкил. В различных вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С $_{0-3}$ алкиленарил, С $_{0-1}$ алкиленарил или фенил. В различных вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С $_{0-3}$ алкиленгетероарил или С $_{0-1}$ алкиленгетероарил, и гетероарил может представлять собой, например, пиридил. В различных вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С $_{0-3}$ алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил, С $_{0-1}$ алкилен-С $_{3-8}$ циклоалкил или С $_{3-8}$ циклоалкил, и циклоалкил может

представлять собой, например, циклогексил. В различных вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} гетероциклоалкил или C_{0-1} алкилен- C_{3-8} гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{0-6} алкиленамин, или C_{0-3} алкиленамин, или амин. Некоторые конкретно предусмотренные R^{10} включают *i*-Pr, *t*-Bu, фенил, бензил, OCH_3 , Cl,



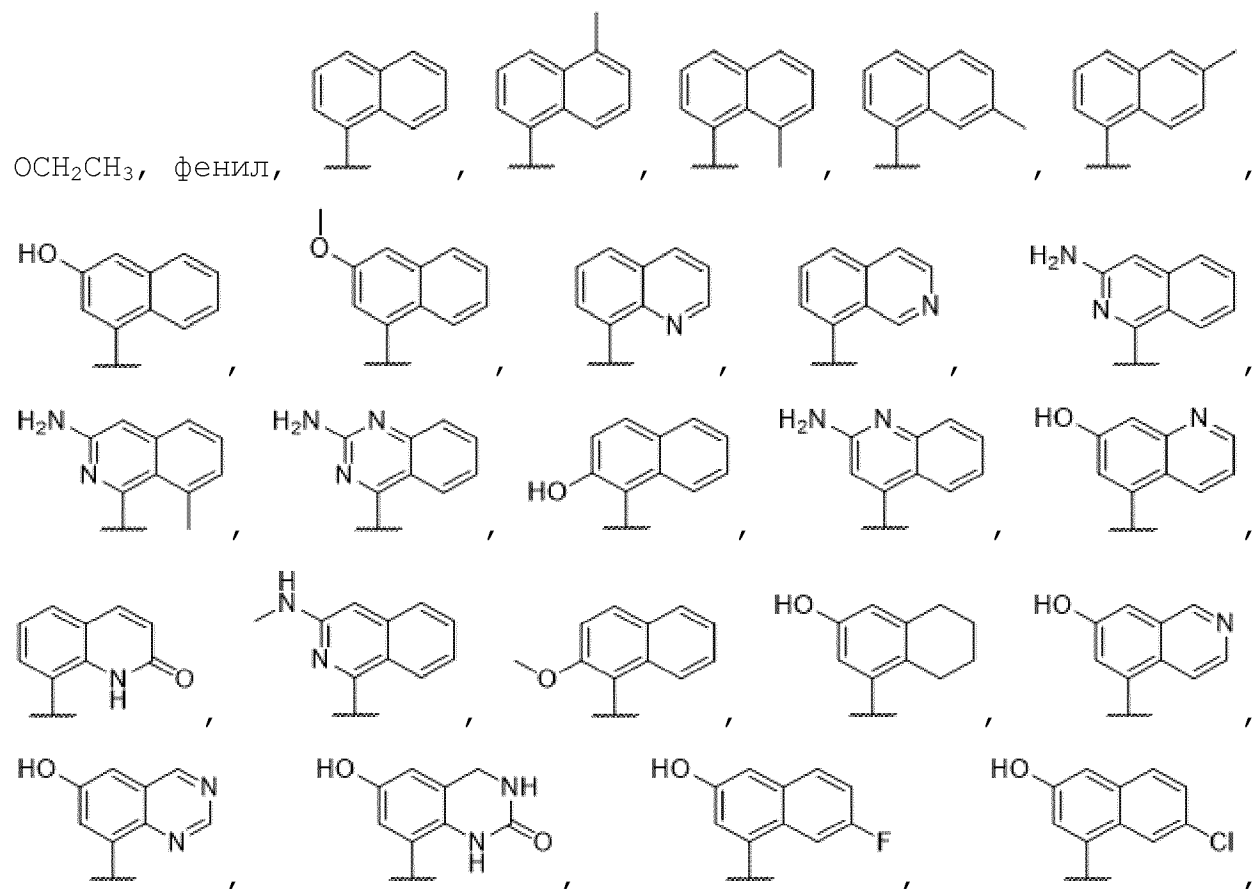
или 2-замещенный циклогексил, такой как, например, ,

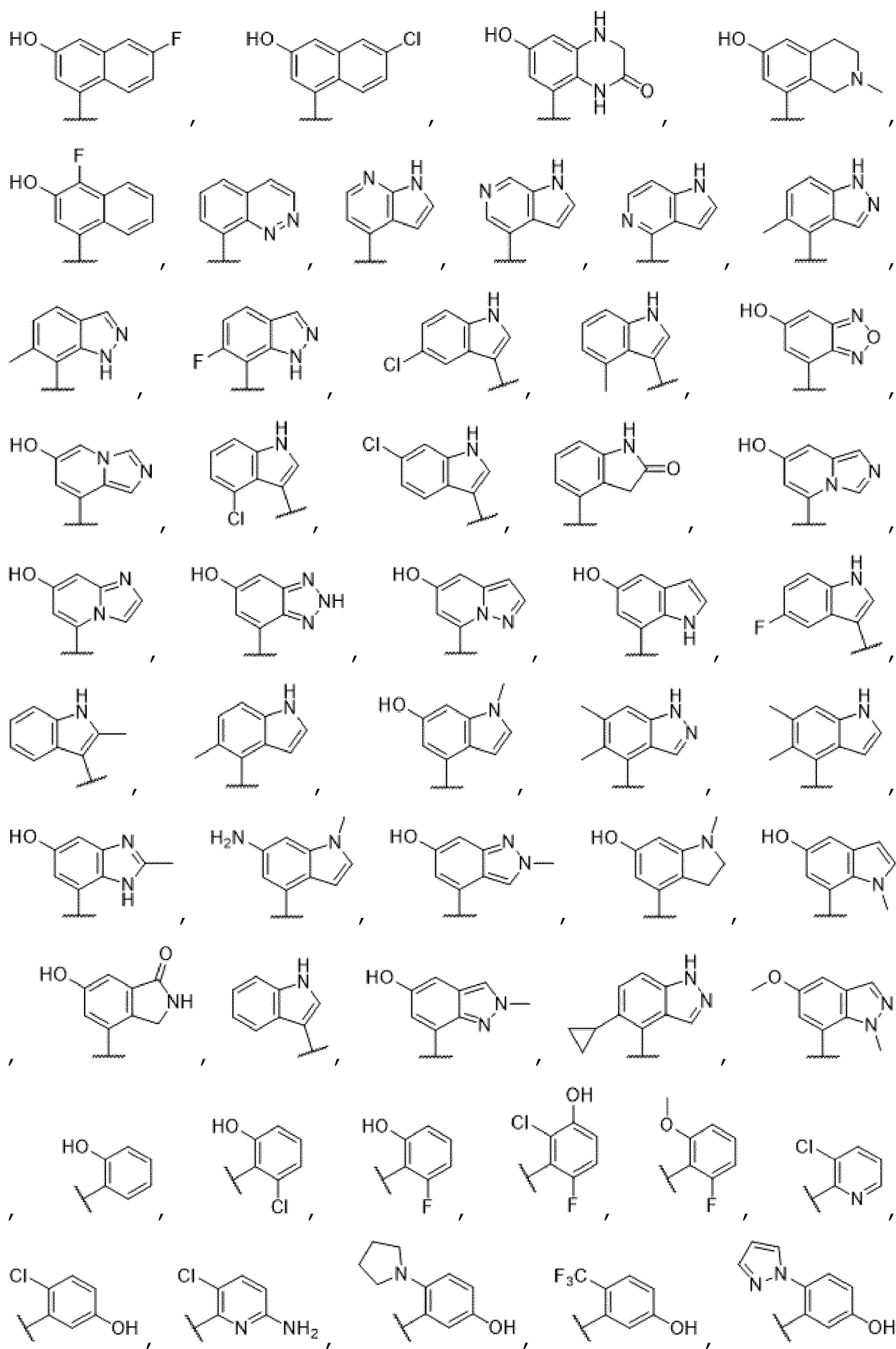


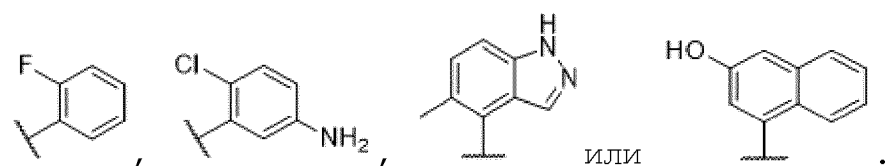
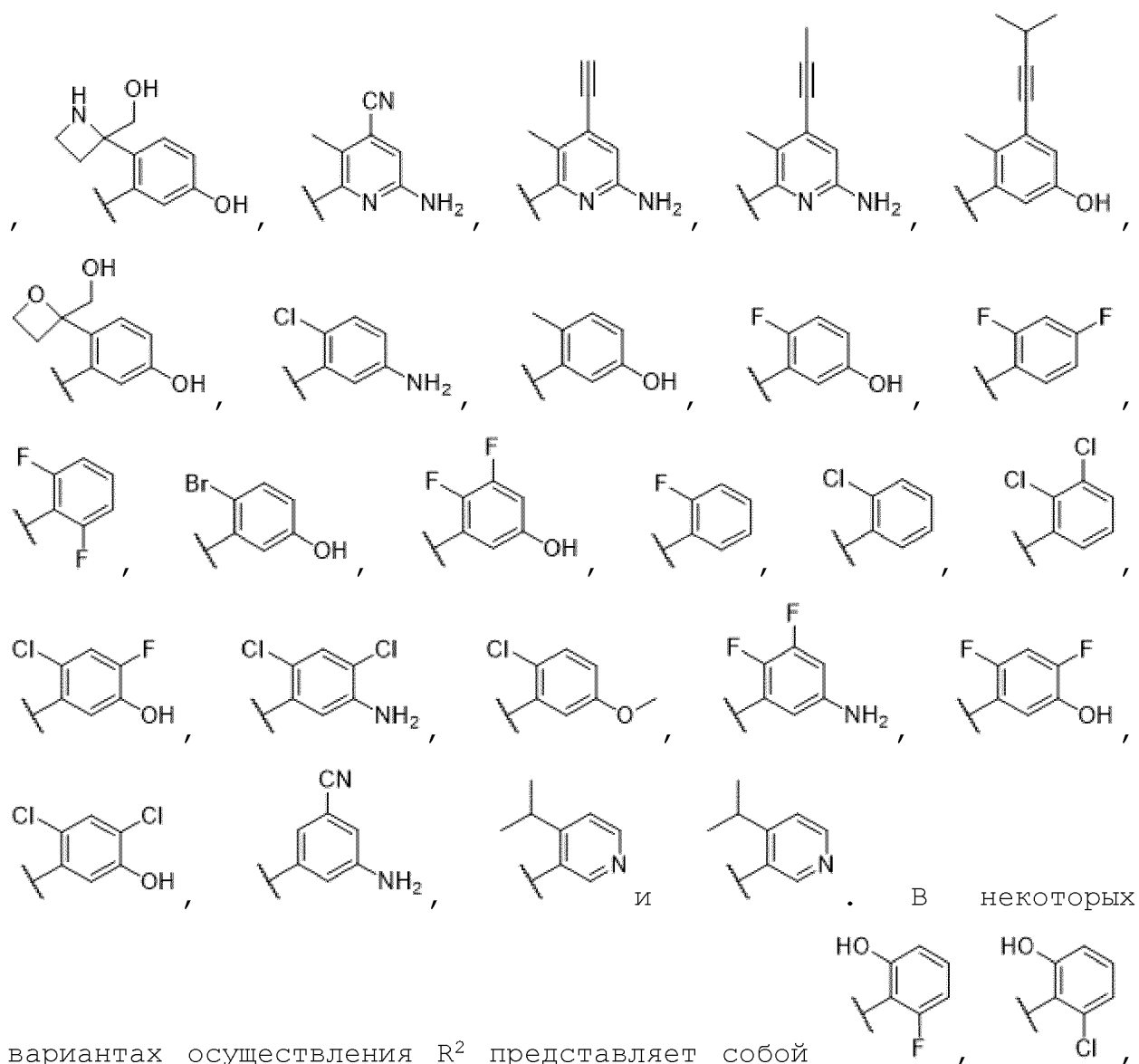
[00154] R^1 может представлять собой небольшой фрагмент.

Например, R^1 может представлять собой H, C_{1-2} алкил (например, метил), C_{1-2} галогеналкил (например, CF_3) или галоген (например, F). Некоторые конкретно предусмотренные R^1 включают H, F, Me, Cl и CF_3 .

[00155] R^2 может представлять собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{0-1} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{0-1} алкиленарил (например, арил) или C_{0-1} алкиленгетероарил (например, гетероарил). Некоторые конкретно предусмотренные R^2 -группы включают фенил, нафтил, пиридил, индазолил, индолил, азаиндолил, индолинил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, имидазолил, циннолинил, имидазопиридил, пиразолопиридил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиназолинонил, индолинонил, изоиндолинонил, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолинил или тетрагидроизохинолинил. Некоторые другие определенные R^2 включают Cl, Br, CF_3 , циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, пиперидин, пирролидин, азетидин, OCH_3 ,







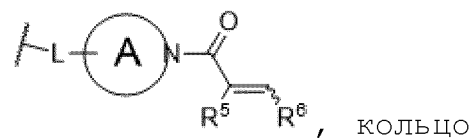
[00156] R^3 может представлять собой галоген (например, Cl), C_{1-2} алкил (например, метил) или C_{1-2} галогеналкил (например, CF_3). Некоторые конкретно предусмотренные R^3 включают Cl, Me, CF_3 , OMe, Et, $C=CH_2$ и циклопропил.

[00157] L может представлять собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH; Например, L может представлять собой $-CH_2-NH-$, если углерод в C_2 алкиленовой группе заменен NH, или $-O-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$, если углерод в O-C_3 алкиленовой группе заменен O . Другие варианты с замещением $\text{C}_3\text{-}$, $\text{C}_4\text{-}$, $\text{C}_5\text{-}$ или C_6 алкилена с помощью O , S или NH конкретно предусмотрены. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_{1-2} алкилен, O , S или NH . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой связь.

[00158] Кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо. Некоторые конкретно предусмотренные кольца включают циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, имидазолидинил, гексагидропиримидинил, гексагидропиридазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, азетидинил, спирогептил, спирооктил, спирононил, спиродецил, диазабициклодецил, диазабициклононил, диазабициклооктил, диазабициклогептил, гексагидропирролопиридил, октагидропирролопиридил и октагидропирролопиримидинил. В различных вариантах осуществления кольцо A может предусматривать пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил или азетидинил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A предусматривает пиперидинил. Кольцо A может быть дополнительно замещено одним - тремя заместителями. Некоторые неограничивающие примеры замещений в кольце A предусматривают один - три заместителя, выбранные из алкила, алкенила, алкинила, гидроксильного алкила, карбоновой кислоты или сложного эфира, галогеналкила, алкиламина, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, оксо, галоген, циано и изоциано.

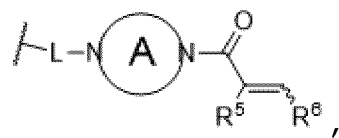
[00159] Если R^4 представляет собой

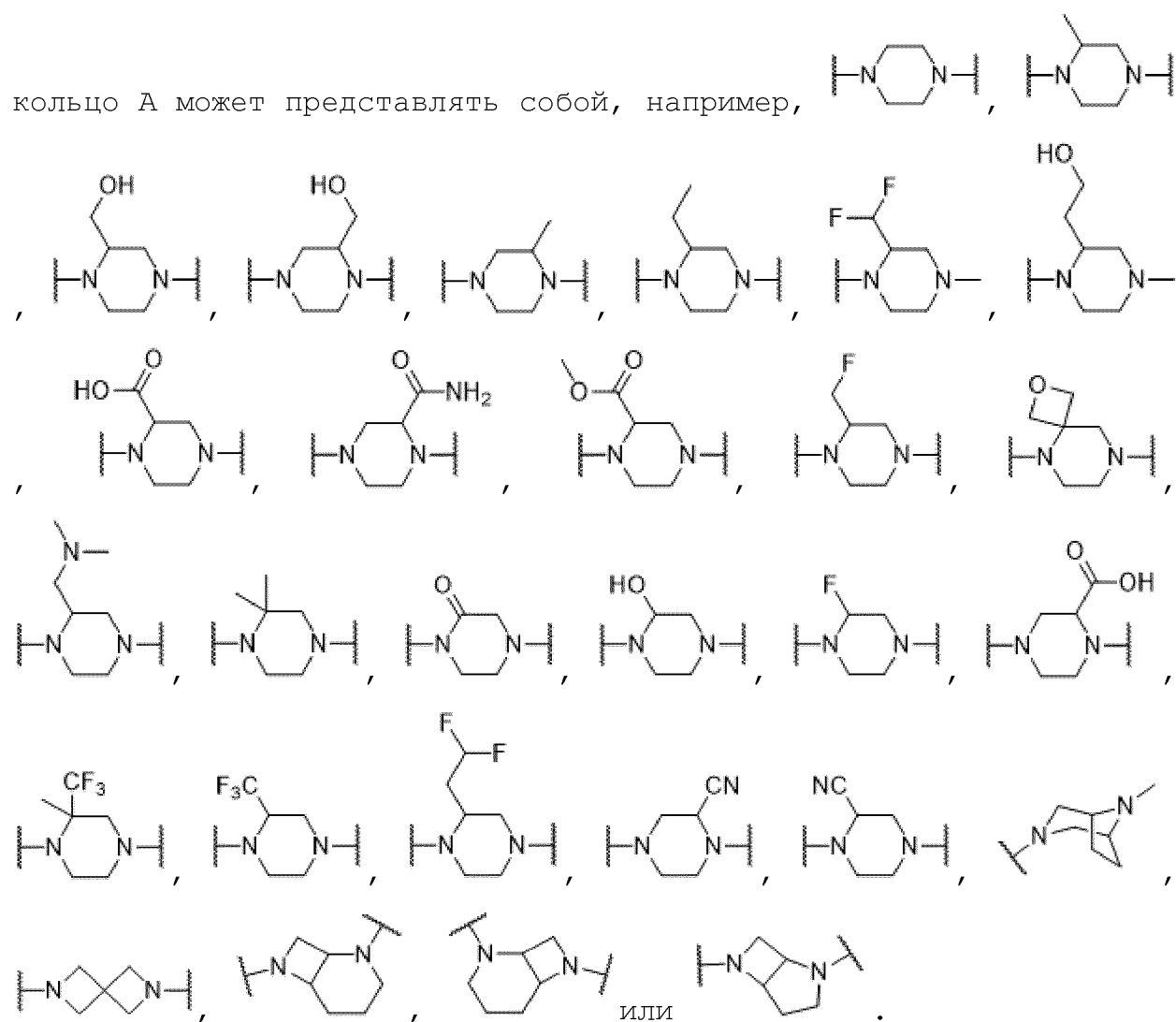


A может представлять собой, например,



Более конкретно, если R^4 представляет собой

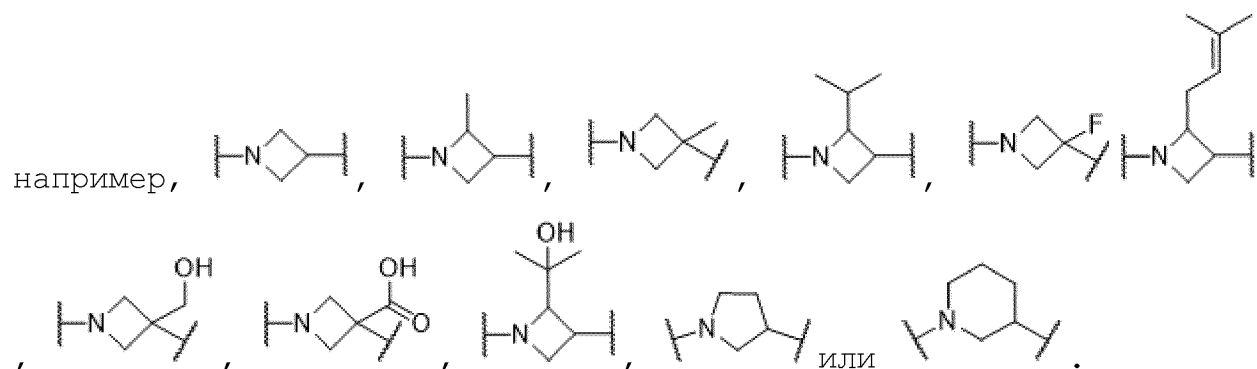
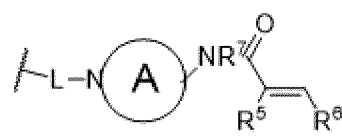




[00160] Если R^4 представляет собой

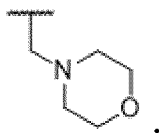


конкретно он может представлять собой

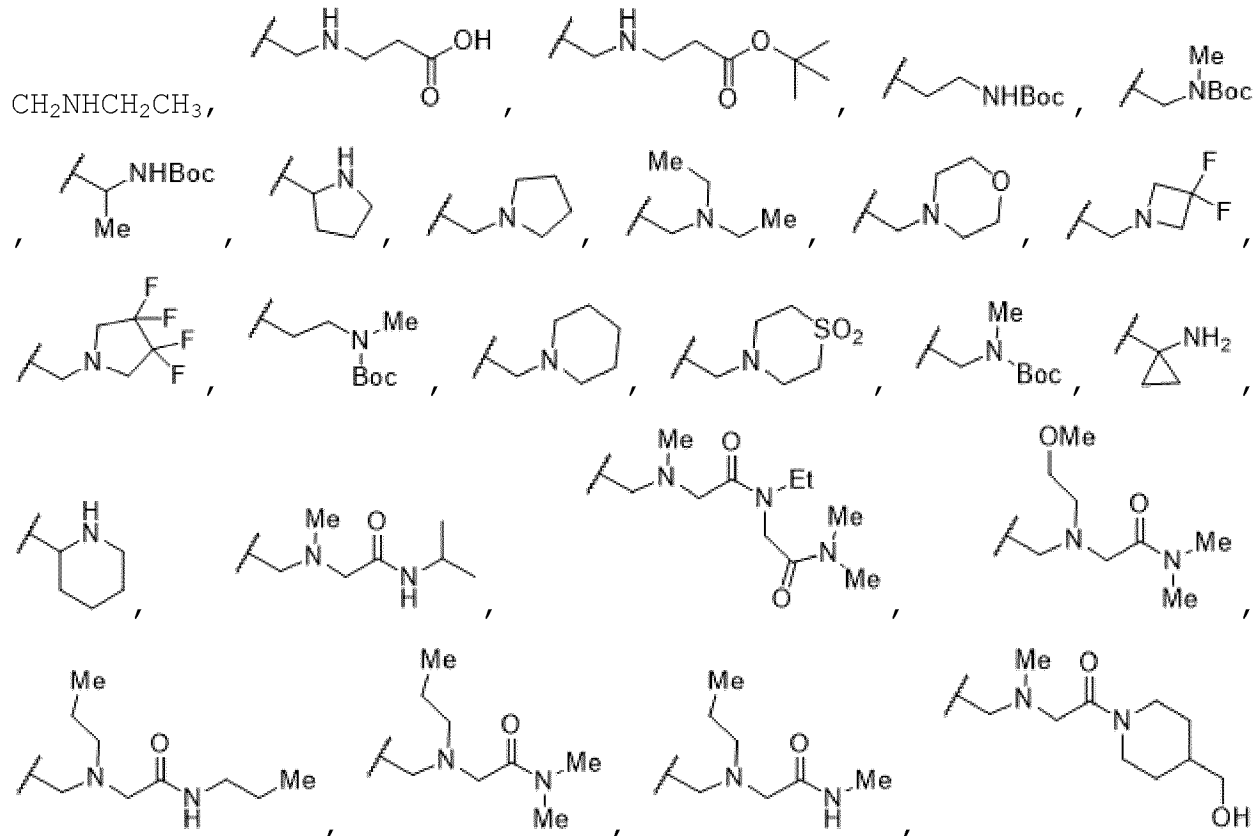


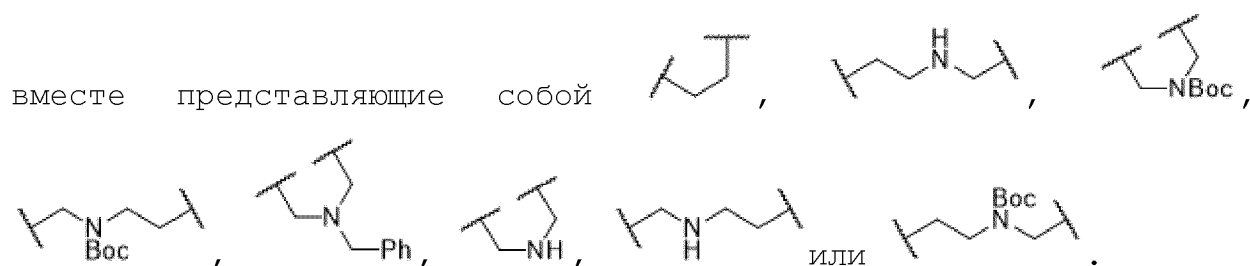
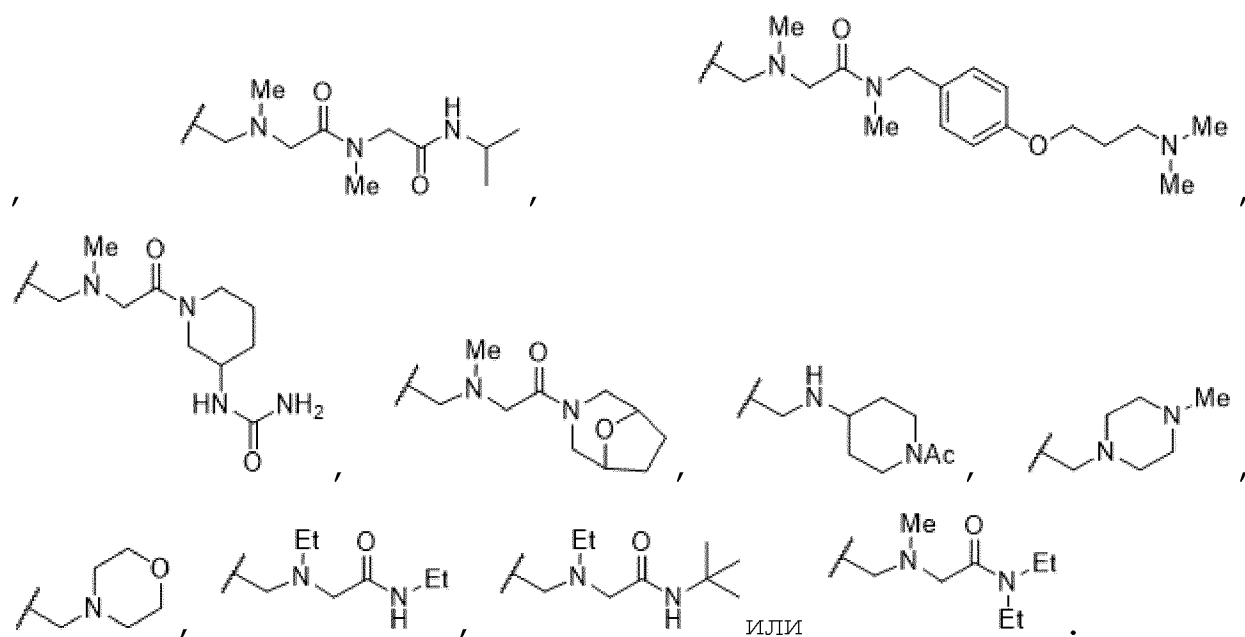
[00161] R^5 и R^6 представляют собой заместители в

акриламидном фрагменте ингибиторов KRAS, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁵ и R⁶ представляет собой H. Некоторые конкретно предусмотренные R⁵-заместители включают H, Br, Cl, F, CN, CH₃, CF₃, CH₂Br, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂фенил, циклопропил, фенил, CH₂фенил, CH₂OCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂CH₃, CH₂NHC(O)CH₃,

 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или

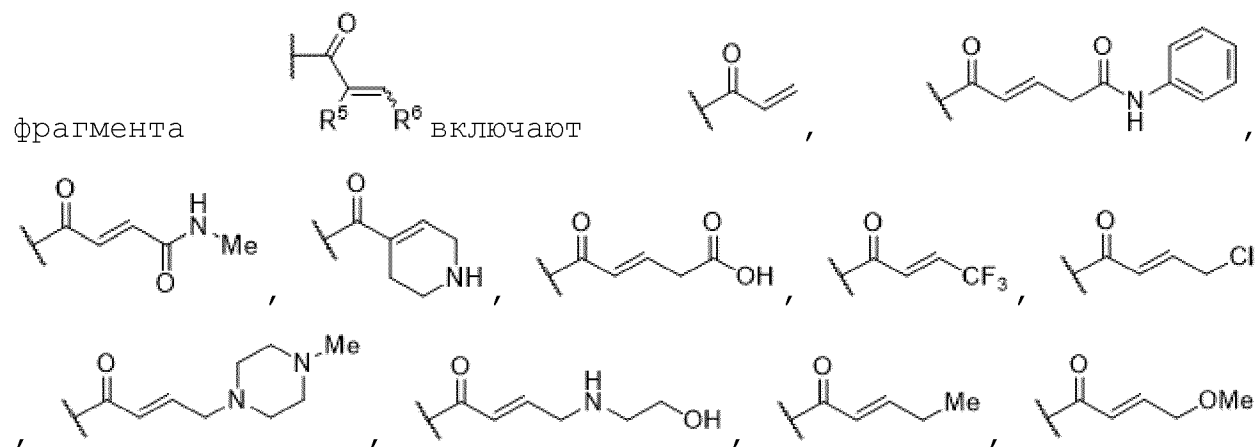
[00162] Некоторые конкретно предусмотренные R⁶-заместители включают фенил, циклопропил, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂OCH₃, CH₂Офенил, CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₂CH₃, CH₂CO₂H, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHфенил, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂CH₂CCH₃, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂,

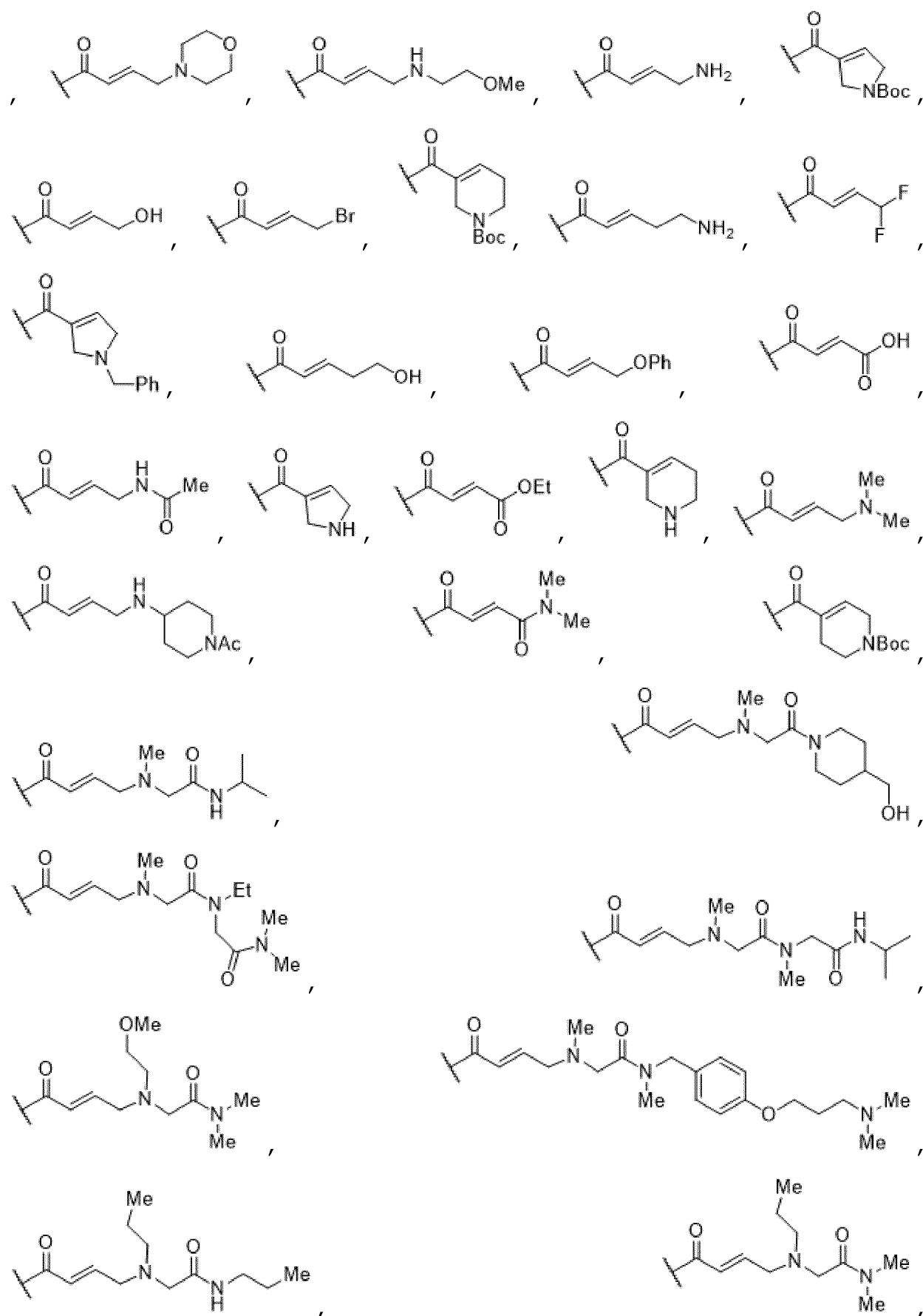


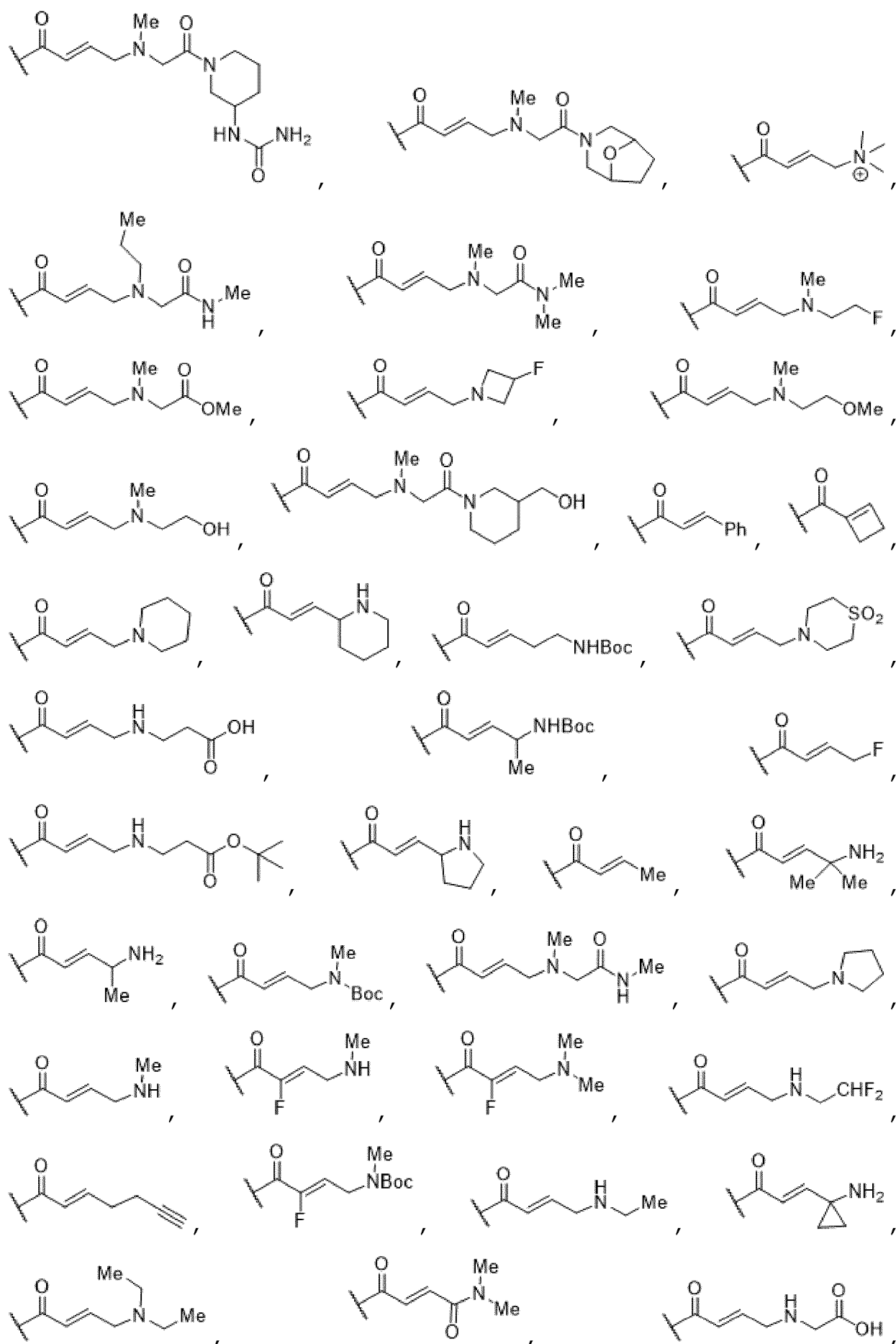


[00164] В большинстве вариантов осуществления R⁷ представляет собой H. Однако в некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой метил. В других вариантах осуществления R⁷ и R⁵ вместе представляют собой -CH₂- или -C(O)CH₂-.

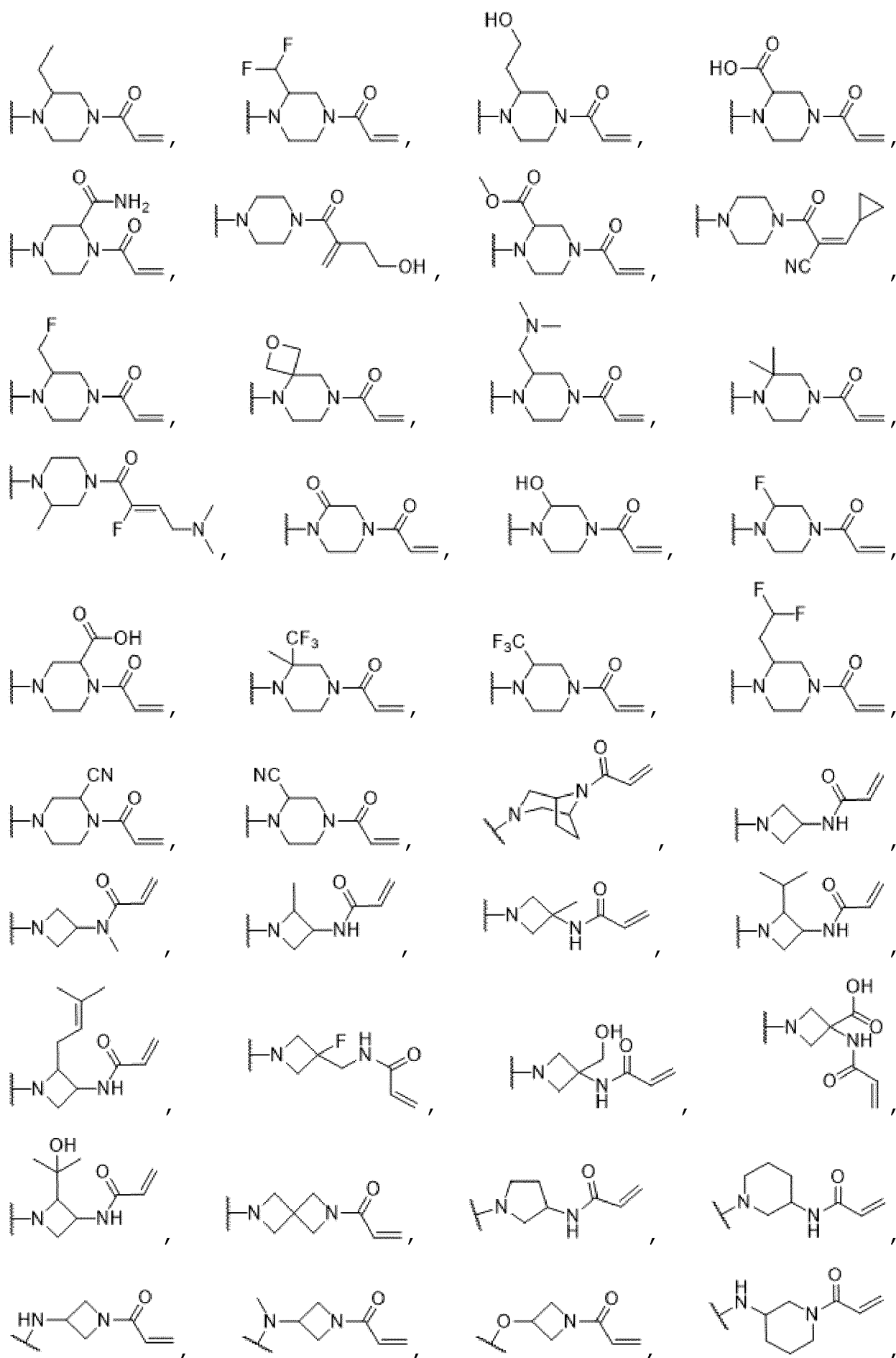
[00165] Некоторые конкретно предусмотренные варианты

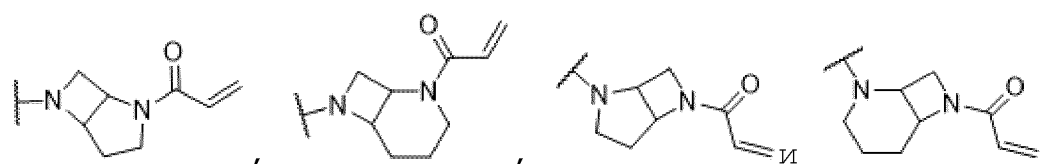




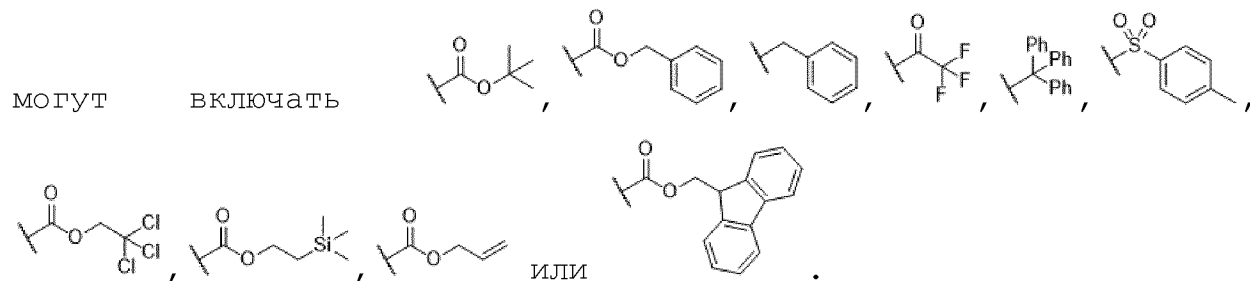


включают

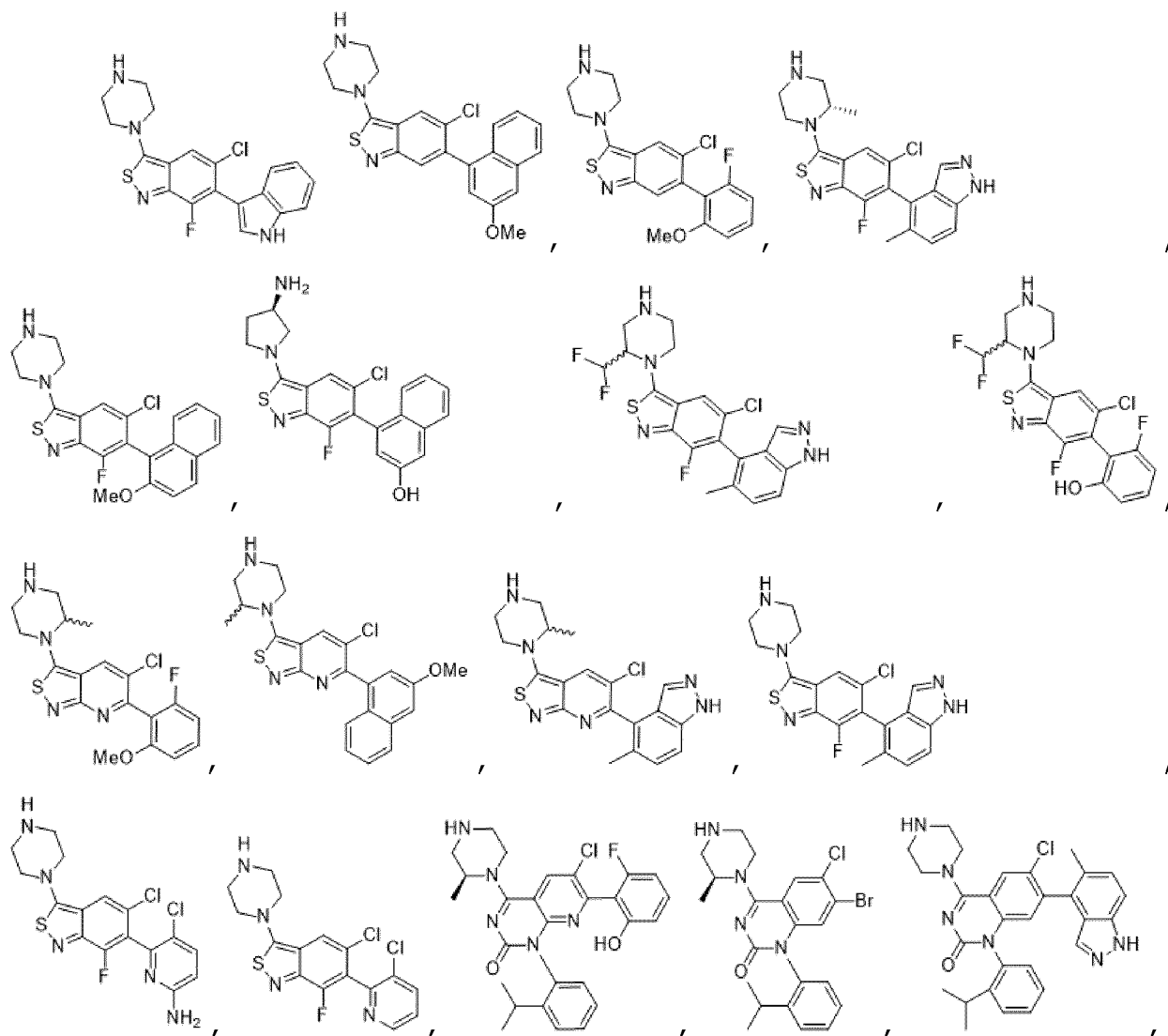


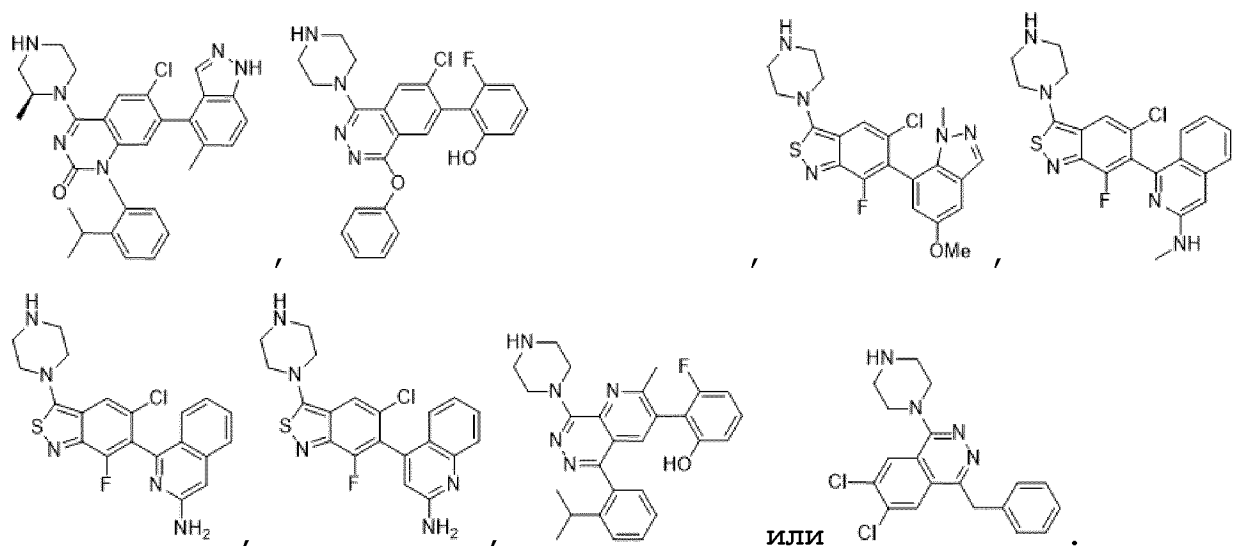


[00167] Некоторые конкретно предусмотренные R^{4'}-заместители



[00168] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении раскрыты соединения, характеризующиеся структурой, выбранной из:





Такие соединения могут использоваться в качестве промежуточных соединений в способе получения соединений в настоящей заявке.

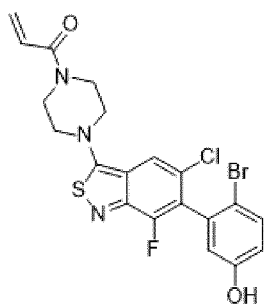
Такие соединения могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли и в фармацевтическом составе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

[00169] Следующие примеры помечены с использованием системы классификации, в которой первое число относится к способу, применяемому для синтеза соединения, второе число является идентификационным номером, а третье число, если оно присутствует, относится к порядку элюирования соединения в хроматографическом способе разделения. Если третье число отсутствует, соединение представляет собой отдельное соединение или смесь изомеров. Последовательная нумерация примеров прерывается, и определенные номера примеров намеренно опускаются из-за соображений форматирования. "-" означает, что не было внесено никаких изменений или нет записей в соответствующем поле. Конкретно предусмотренные соединения включают соединения, перечисленные в таблице 1.

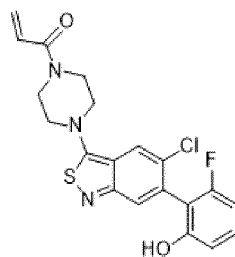
Таблица 1

№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура

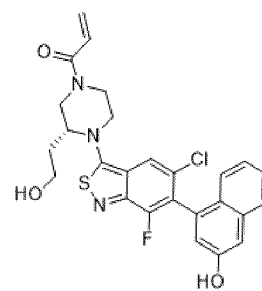
1-1



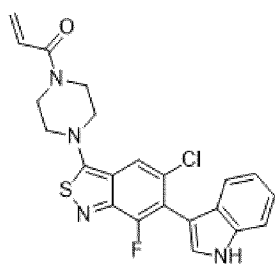
1-6



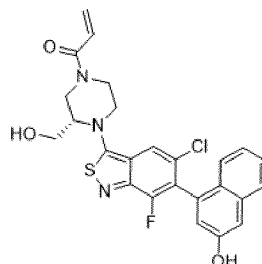
1-11



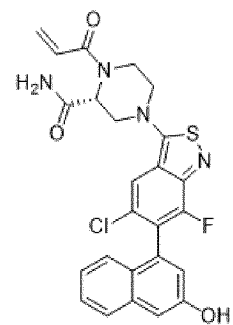
1-2



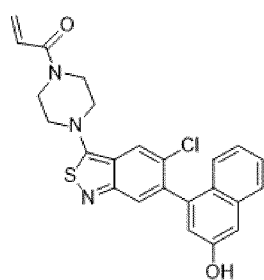
1-7



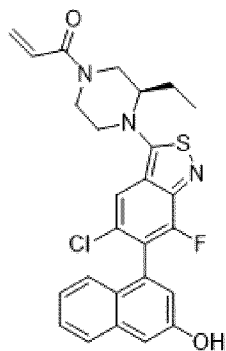
1-12



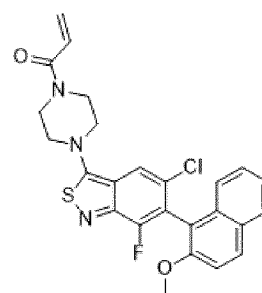
1-3



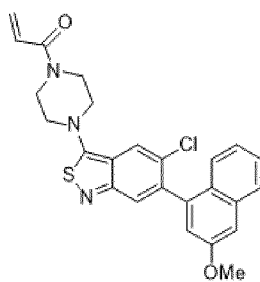
1-8



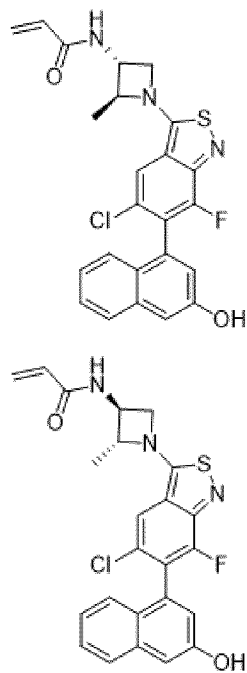
1-13



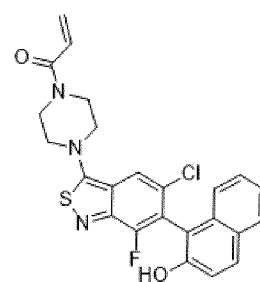
1-4



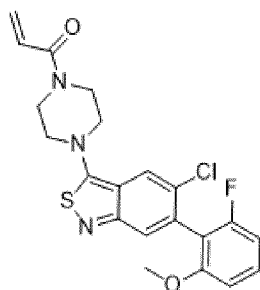
1-9



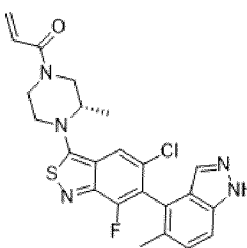
1-14



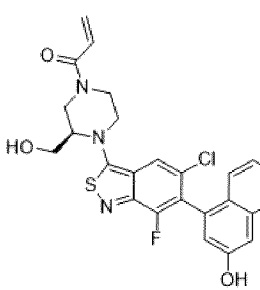
1-5



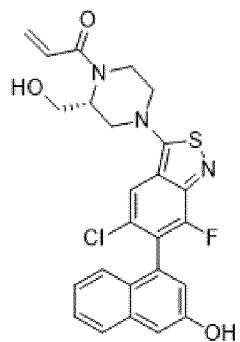
1-10



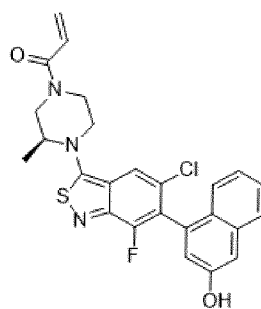
1-15



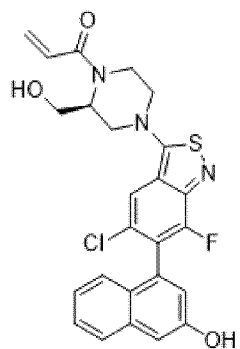
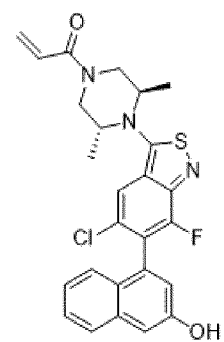
1-16



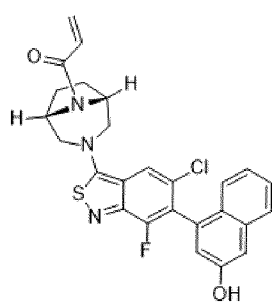
1-19-2



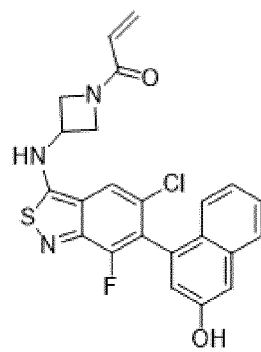
2-7



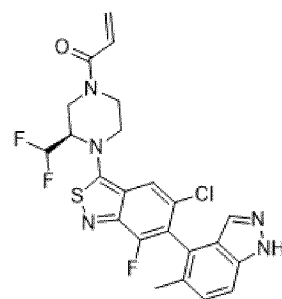
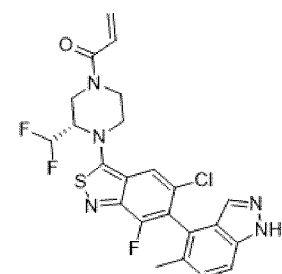
1-17



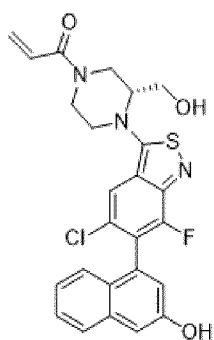
1-20



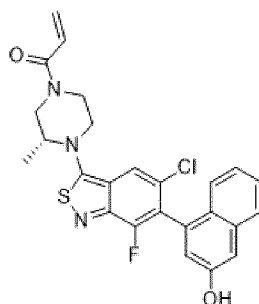
2-8



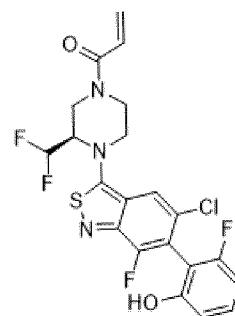
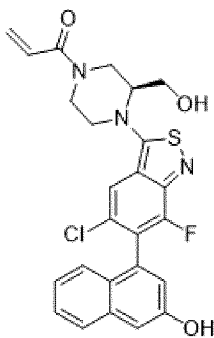
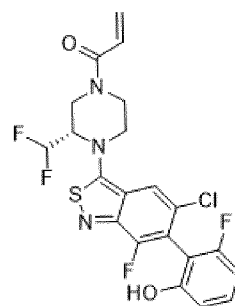
1-18



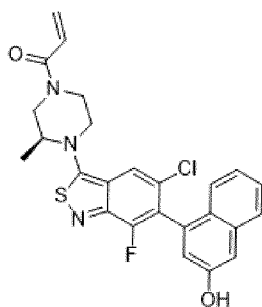
1-21



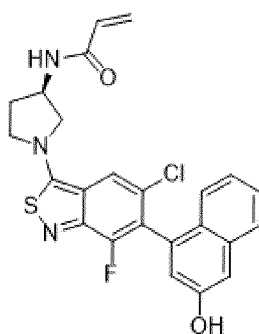
2-9



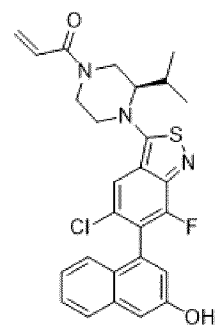
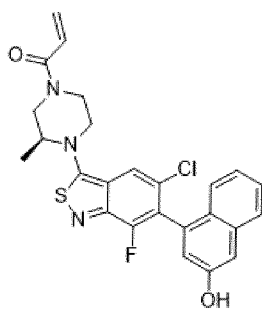
1-19



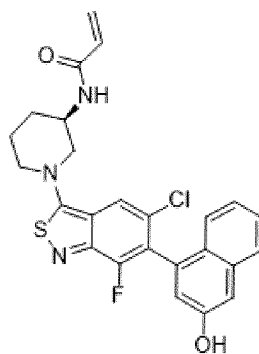
1-22



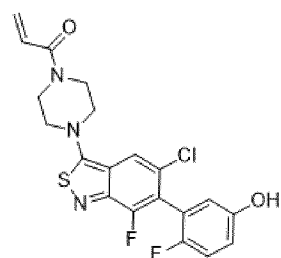
2-10

1-19-
1

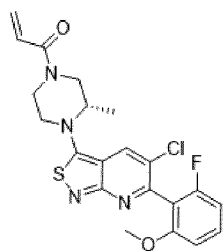
1-23



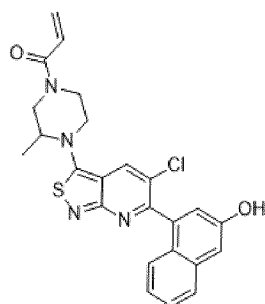
1-28



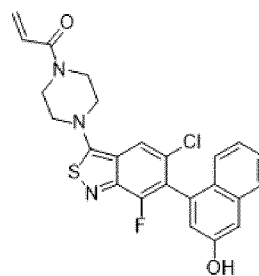
2-2



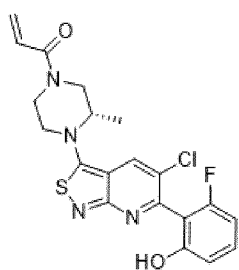
2-5-2



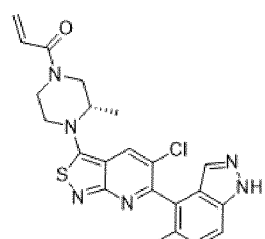
3-1-1



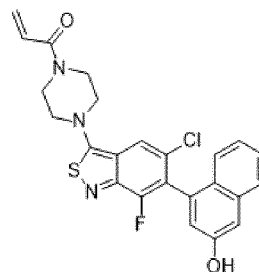
2-3



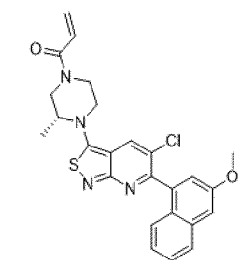
2-6



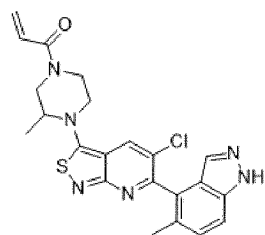
3-1-2



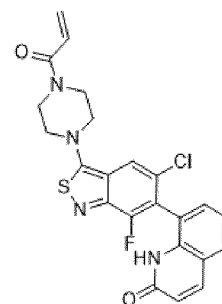
2-4

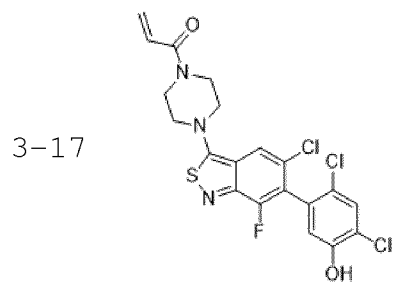
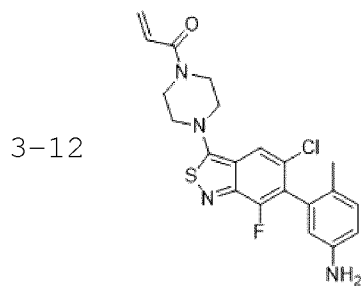
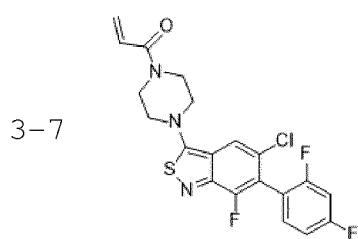
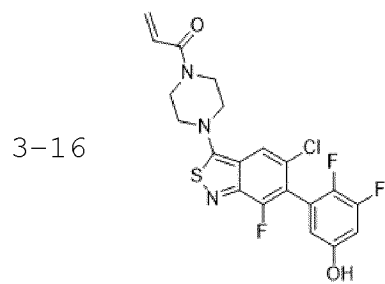
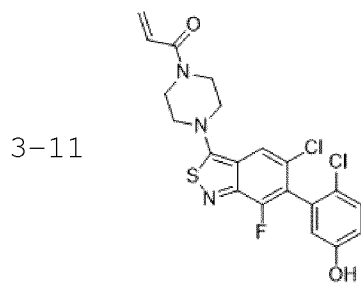
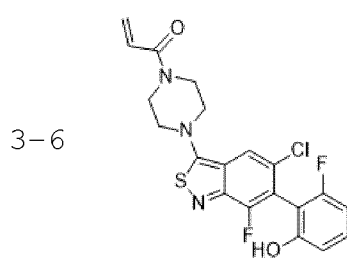
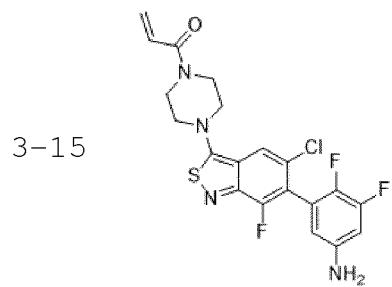
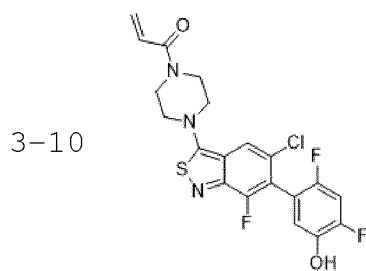
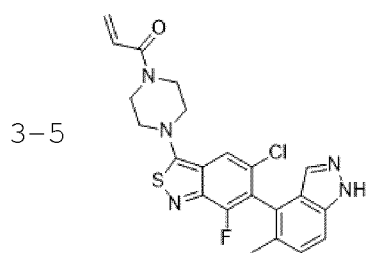
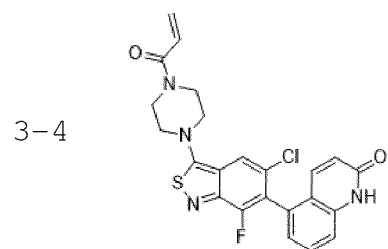
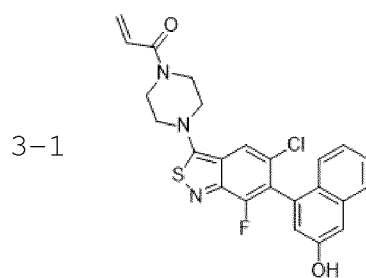
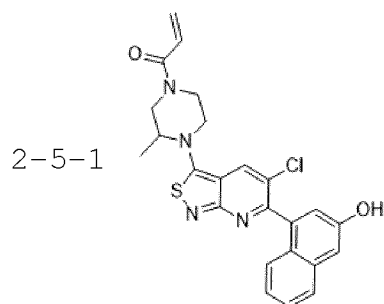
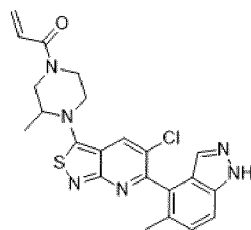
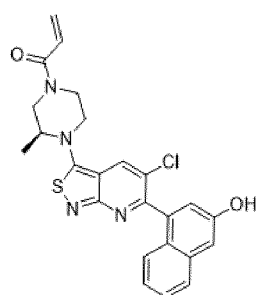
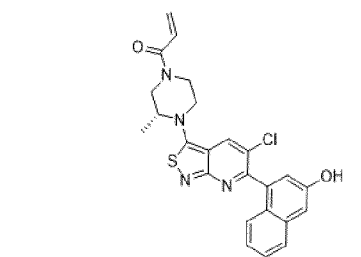


2-6-1

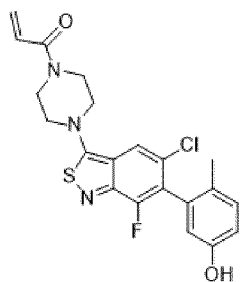


3-2

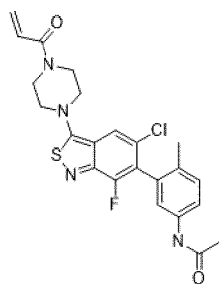




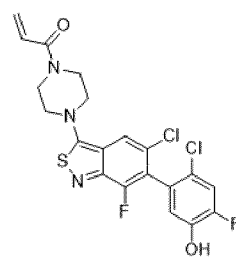
3-8



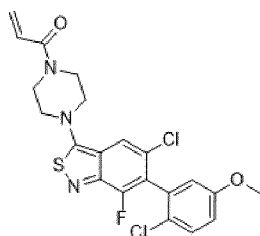
3-13



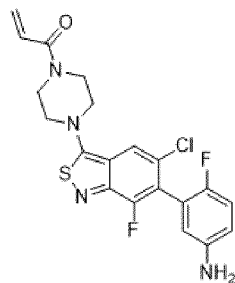
3-18



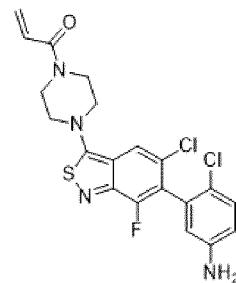
3-9



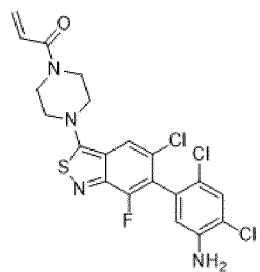
3-14



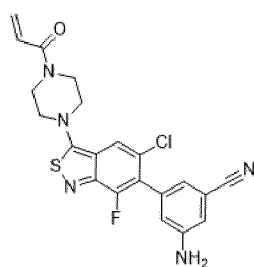
3-19



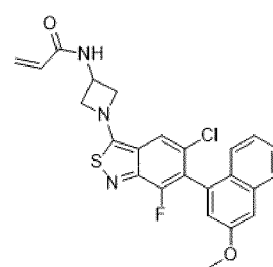
3-20



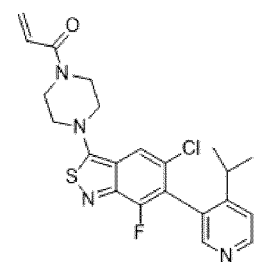
3-25



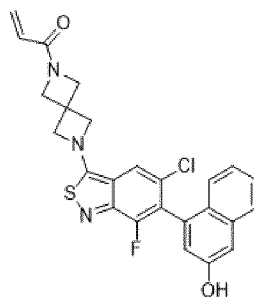
4-5



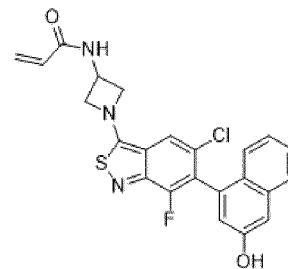
3-21



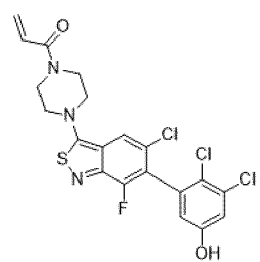
4-1



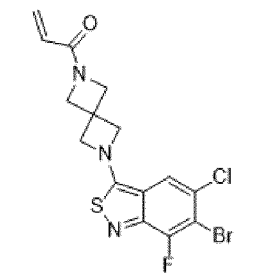
4-6



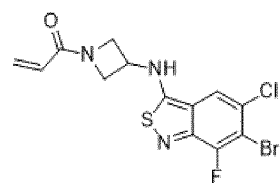
3-22



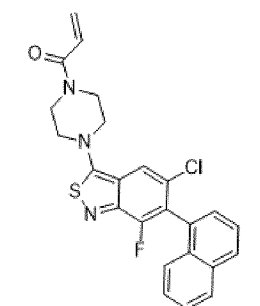
4-2



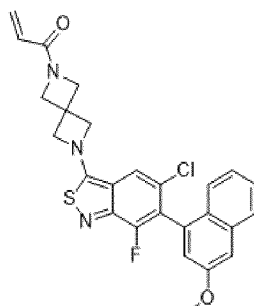
4-7



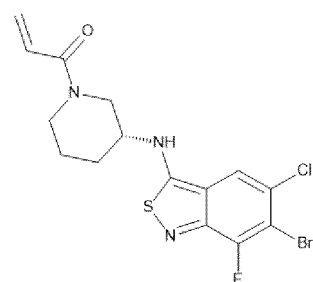
3-23



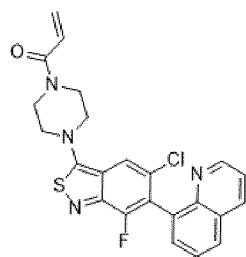
4-3



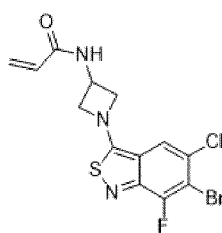
4-8



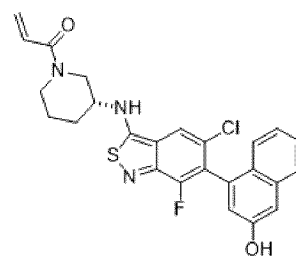
3-24



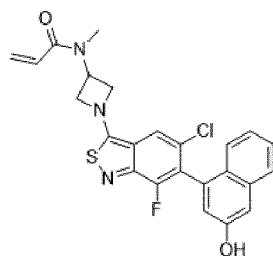
4-4



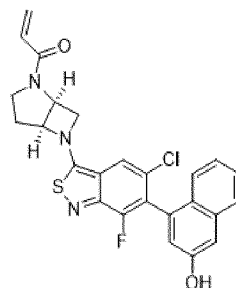
4-9



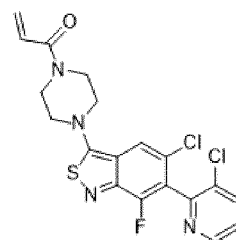
5-1



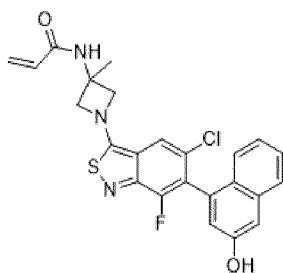
5-6



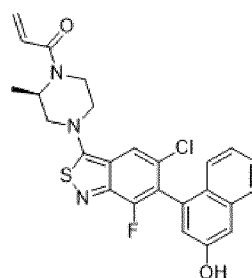
6-2



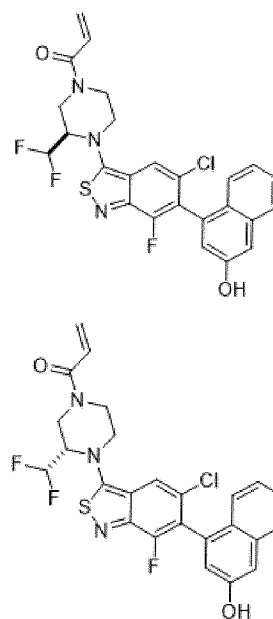
5-2



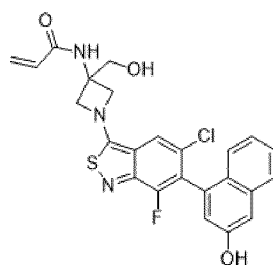
5-7



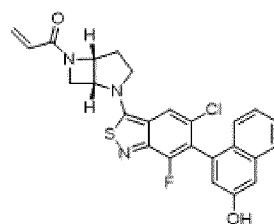
7-1



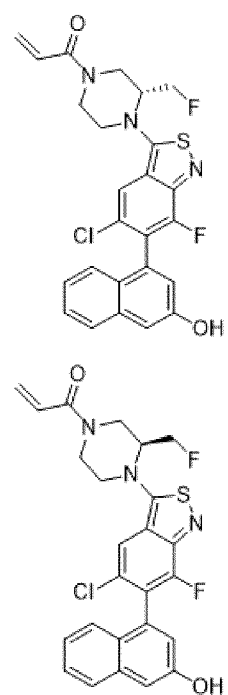
5-3



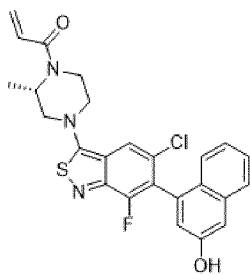
5-8



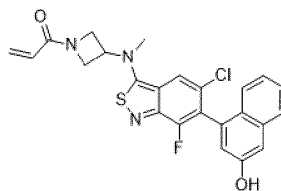
7-2



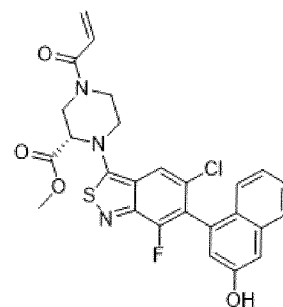
5-4



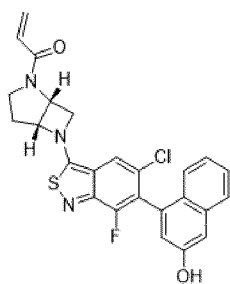
5-9



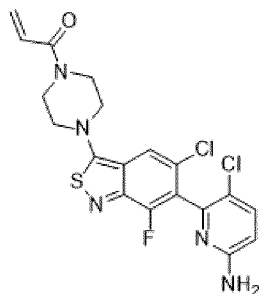
7-3



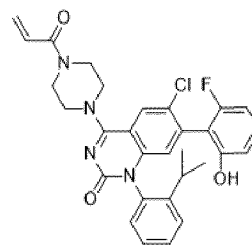
5-5



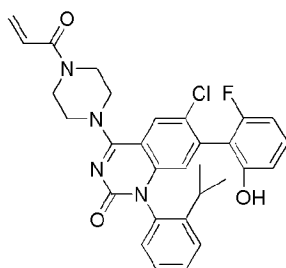
6-1



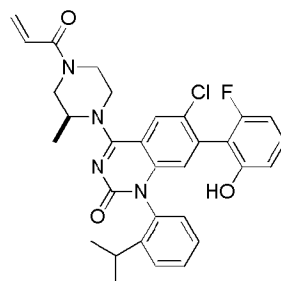
8-1



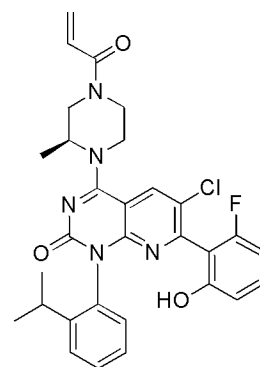
8-1-1



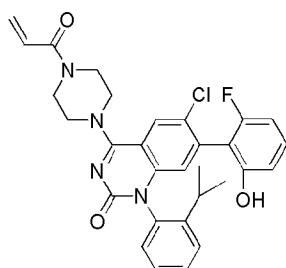
8-3-2



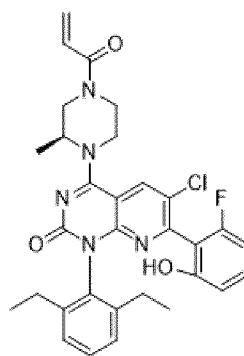
8-6-2

1-ый элюируемый
изомер2-ой элюируемый
изомер2-ой элюируемый
изомер

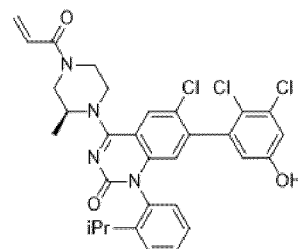
8-1-2



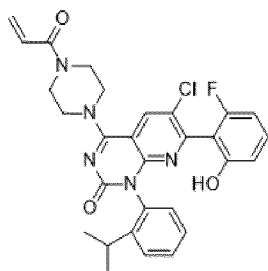
8-4



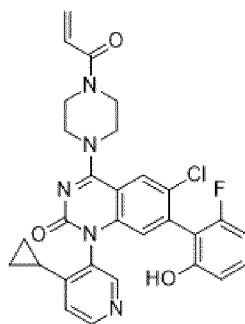
9-1

2-ой элюируемый
изомер

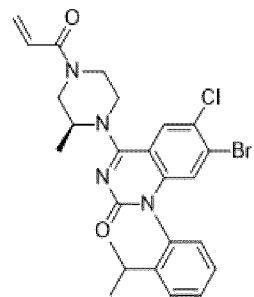
8-2



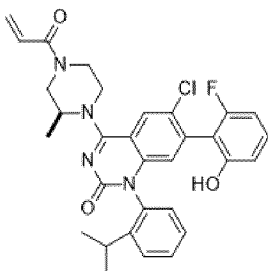
8-5



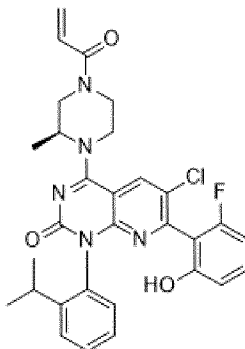
9-2



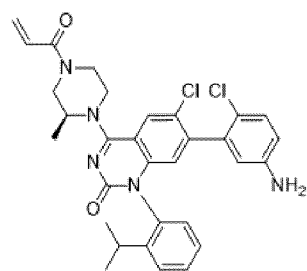
8-3



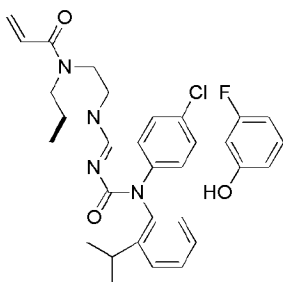
8-6



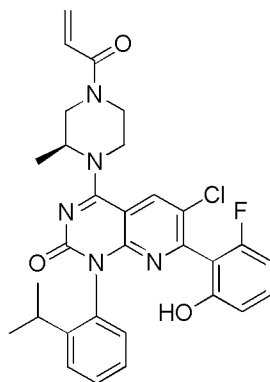
9-3



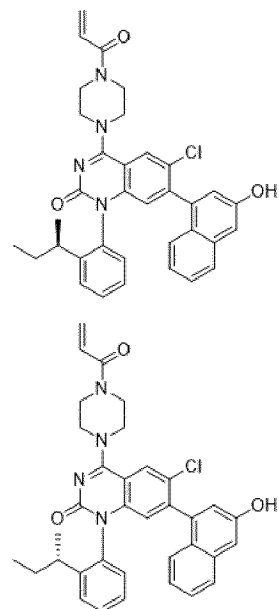
8-3-1

1-ый элоируемый
изомер

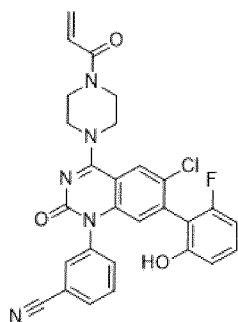
8-6-1

1-ый элоируемый
изомер

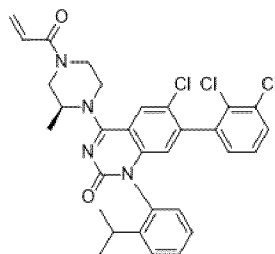
9-4



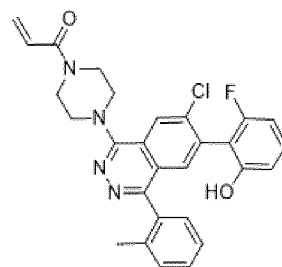
9-5



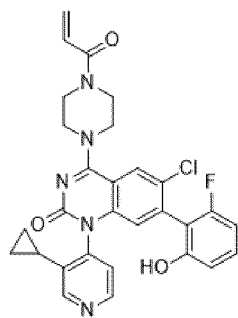
9-10



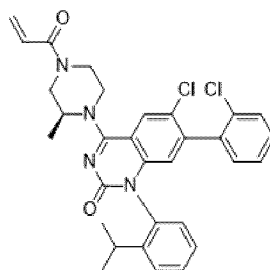
10-1



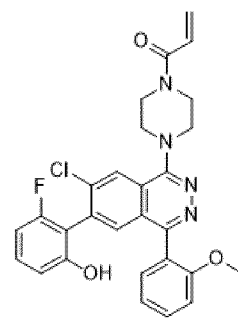
9-6



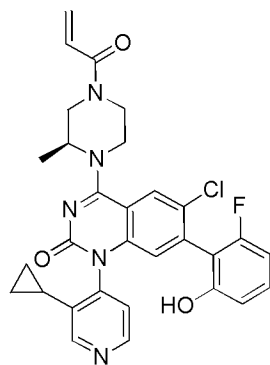
9-11



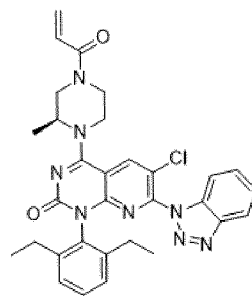
10-2



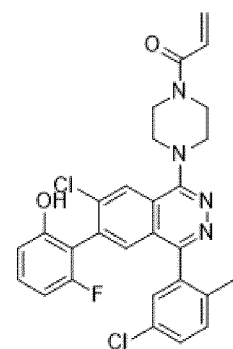
9-7-2



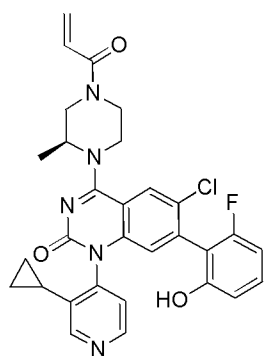
9-12



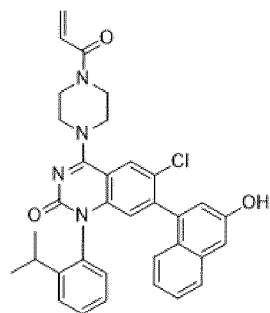
10-3

2-ой элюируемый
изомер

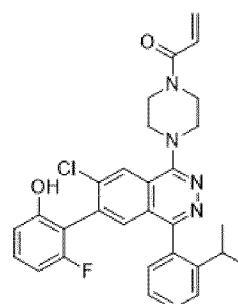
9-7-1



9-13

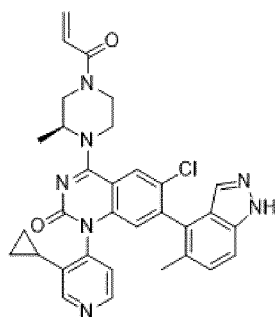


10-4

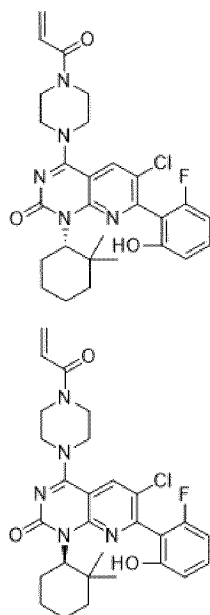


1-ый элюируемый

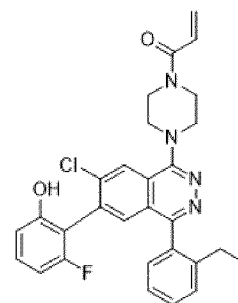
9-9



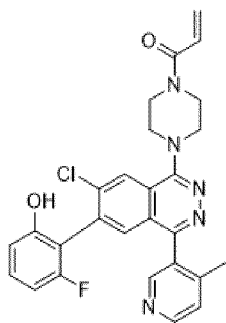
9-14



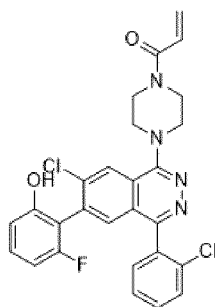
10-5



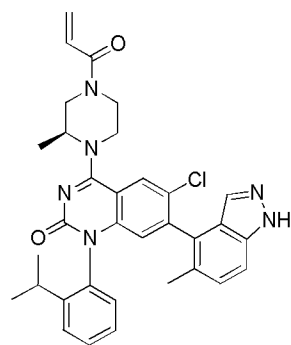
10-6



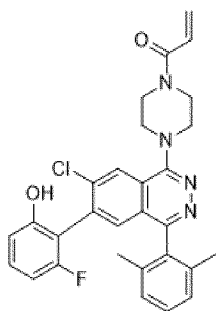
10-11



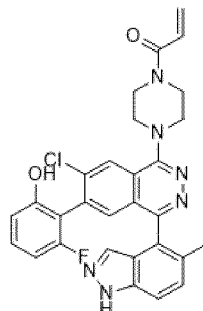
11-2-1

1-ая элюируемая
изомерная смесь

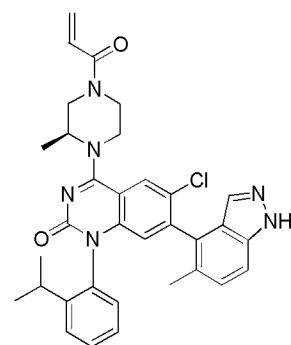
10-7



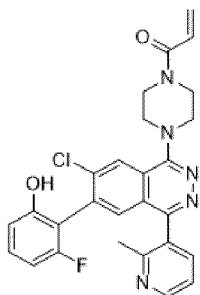
10-12



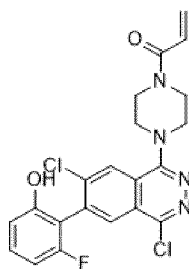
11-2-2

2-ая элюируемая изомерная
смесь

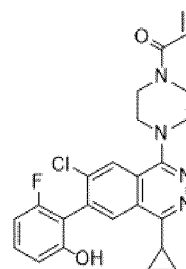
10-8



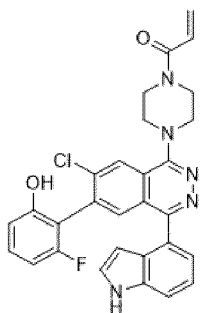
10-13



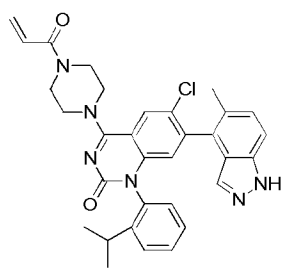
12



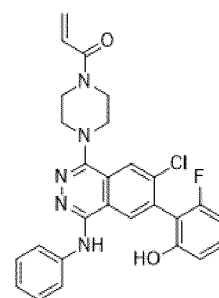
10-9



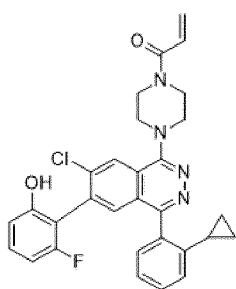
11-1-1

1-ая элюируемая
изомерная смесь

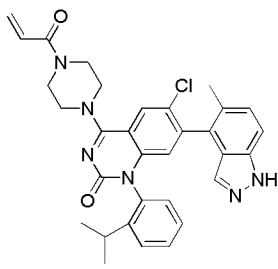
13



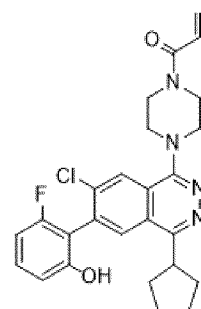
10-10



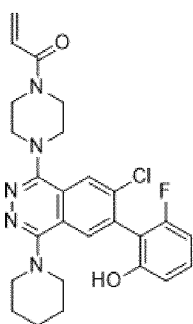
11-1-2

2-ая элюируемая
изомерная смесь

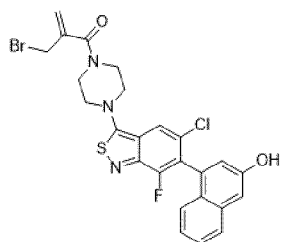
14



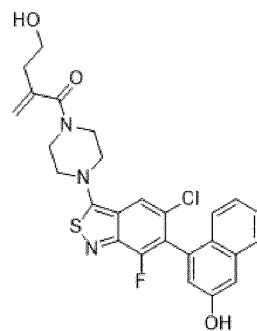
15



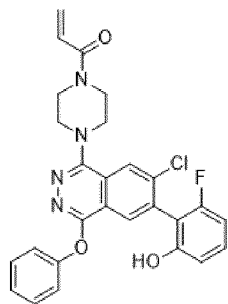
18-2



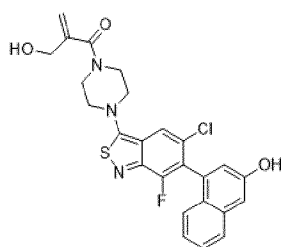
20



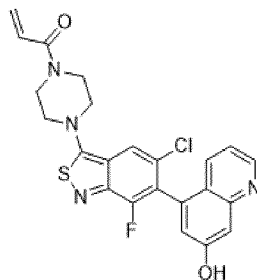
16



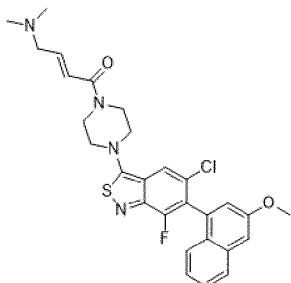
18-3



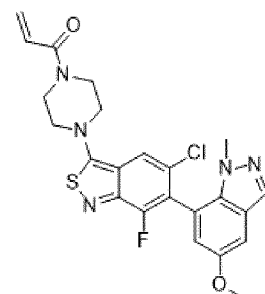
21



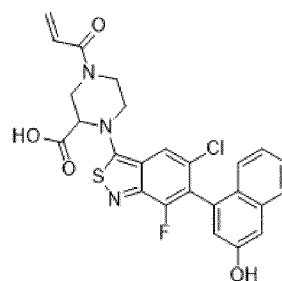
17-1



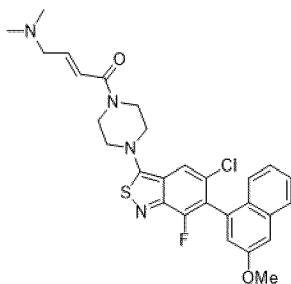
19-1



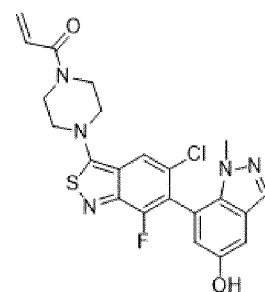
22



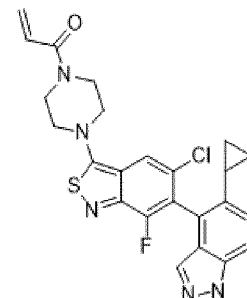
17-2



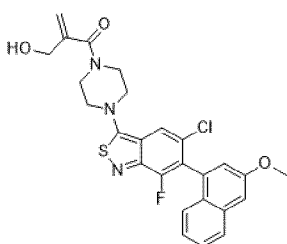
19-2



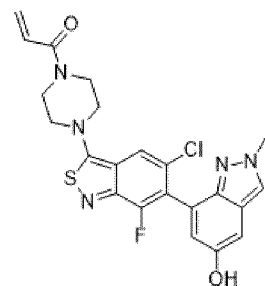
23



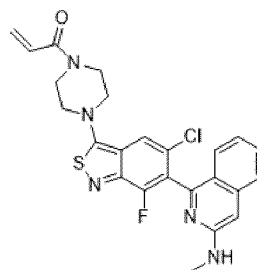
18-1



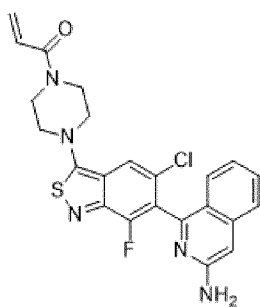
19-3



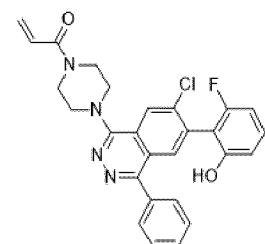
24



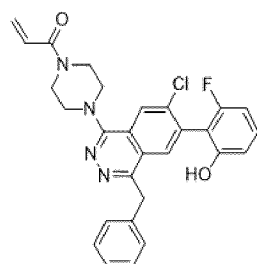
25



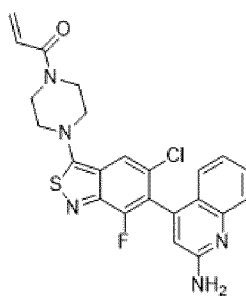
30



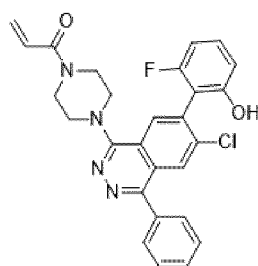
35



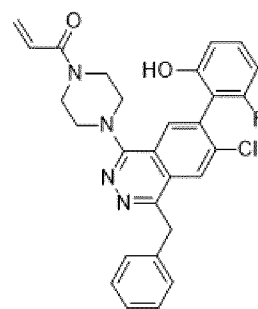
26



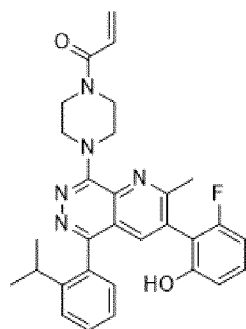
31



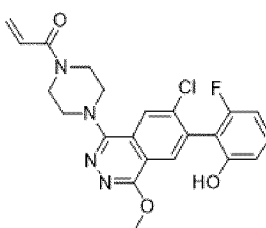
36



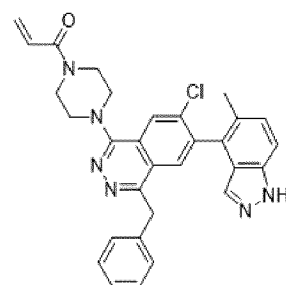
27



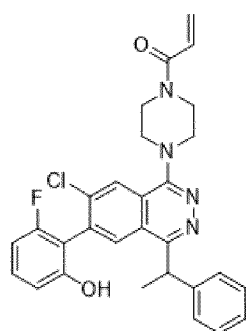
32



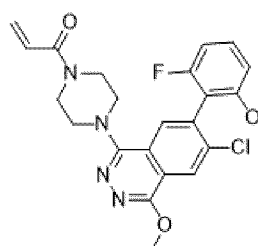
37



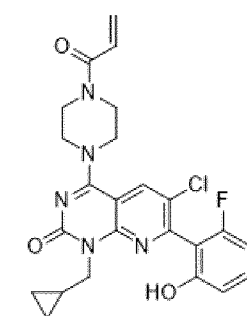
28



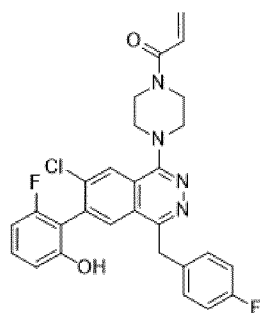
33



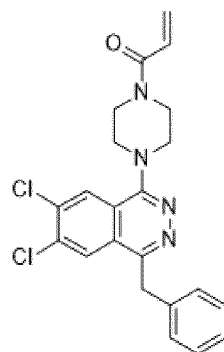
38



29

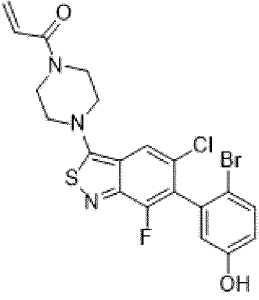
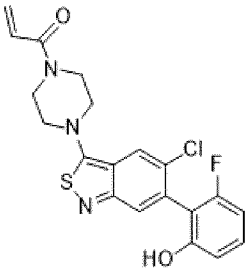
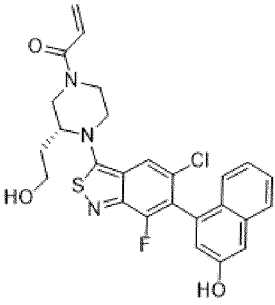
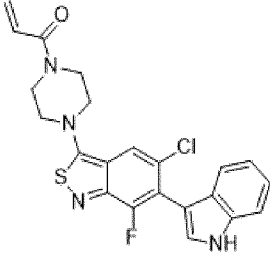
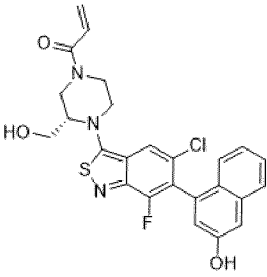
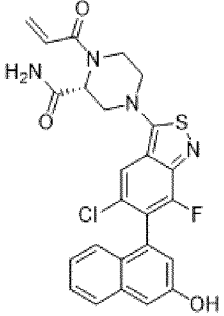
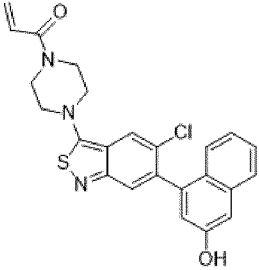
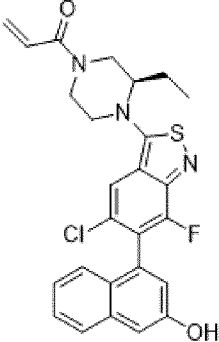
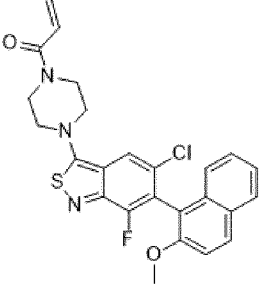


34

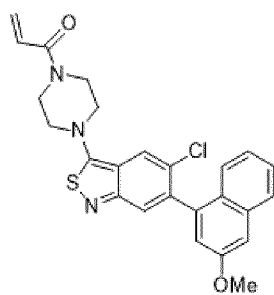


NA

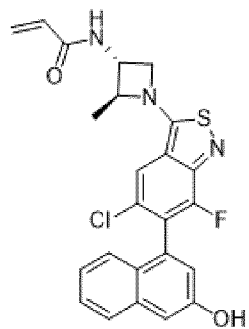
NA

№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	
1-3		1-8		1-13	

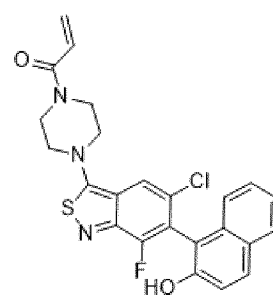
1-4



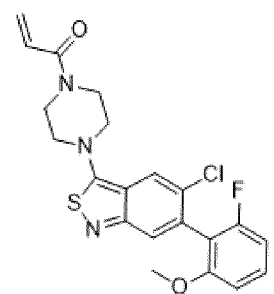
1-9



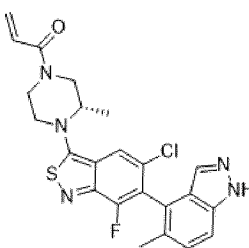
1-14



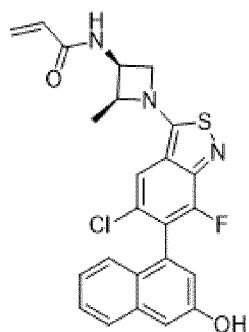
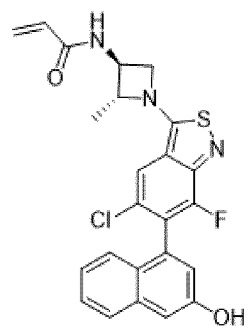
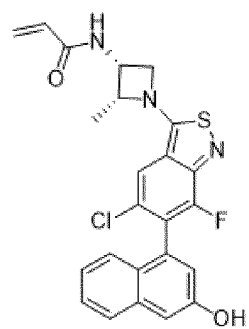
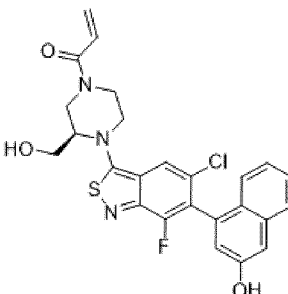
1-5



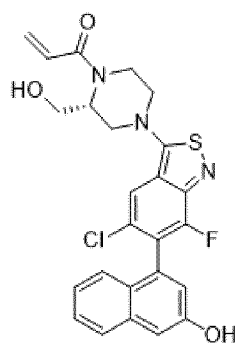
1-10



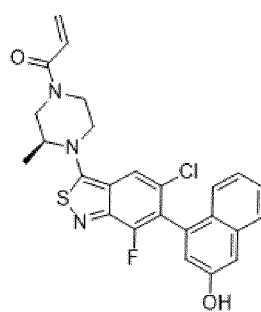
1-15



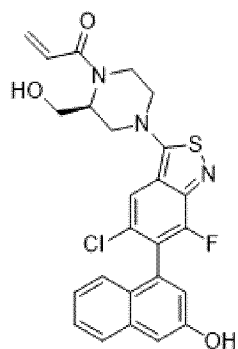
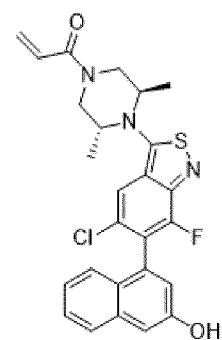
1-16



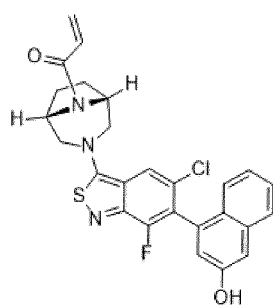
1-19-2



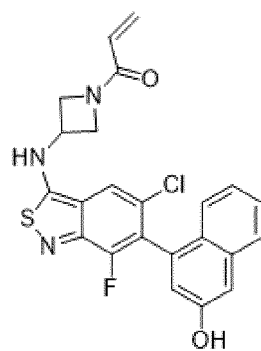
2-7



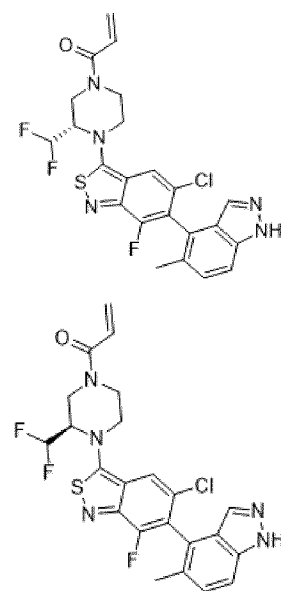
1-17

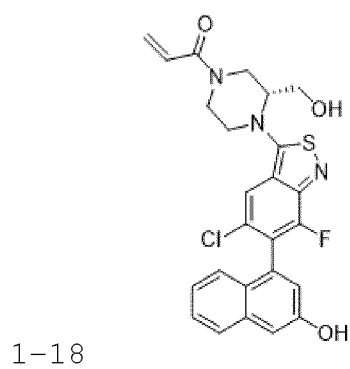


1-20

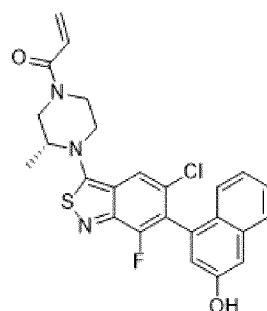


2-8

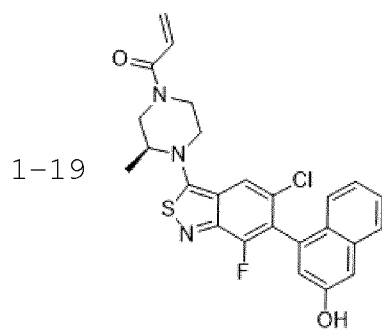
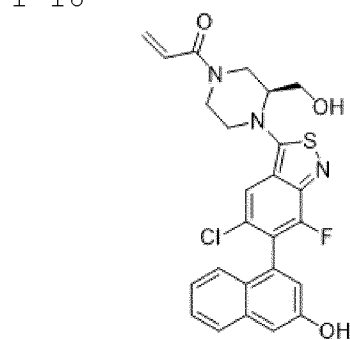
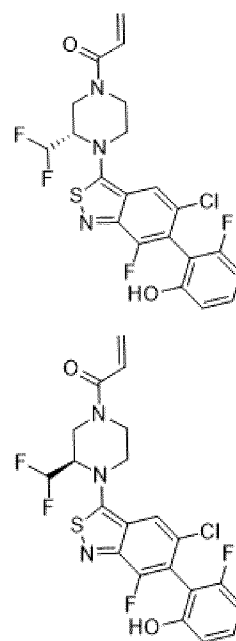




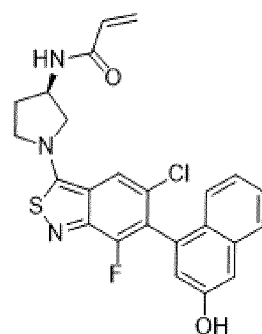
1-21



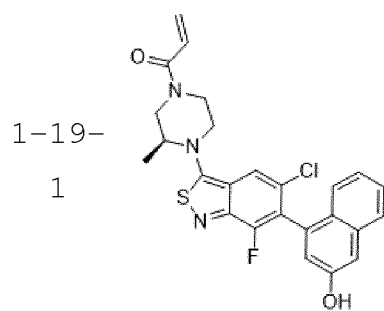
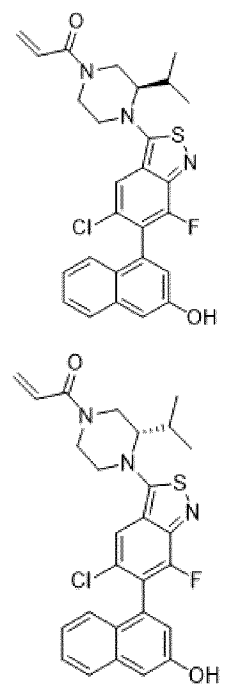
2-9



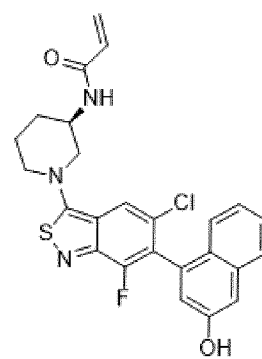
1-22



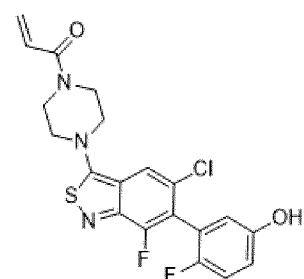
2-10



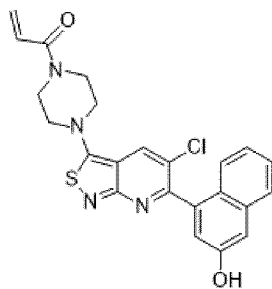
1-23



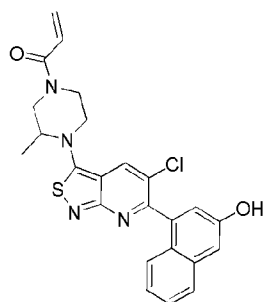
1-28



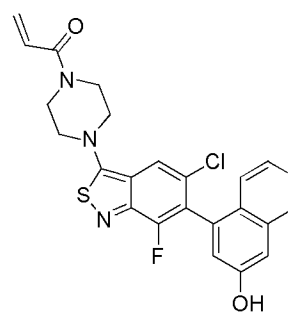
2-1



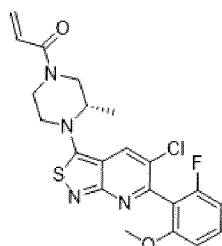
2-5-2

2-ой элюируемый
изомер

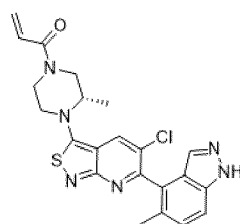
3-1-1

1-ый элюируемый
изомер

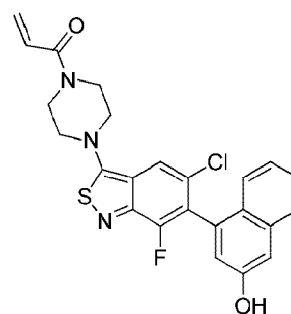
2-2



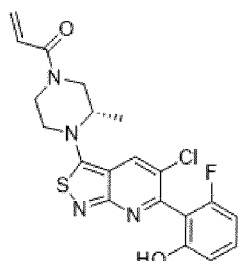
2-6



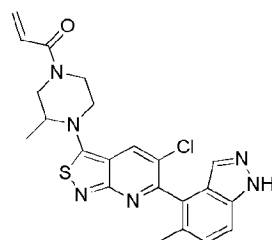
3-1-2

2-й элюируемый
изомер

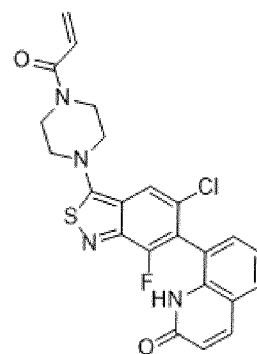
2-3



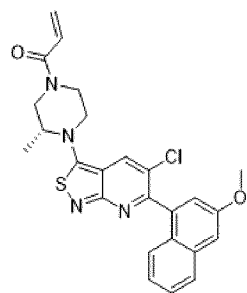
2-6-1

1-ый элюируемый
изомер

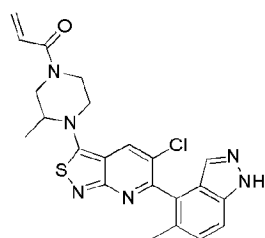
3-2



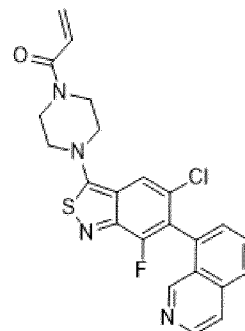
2-4



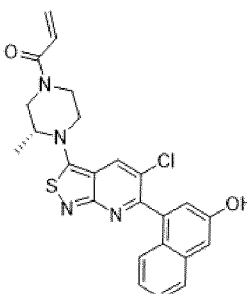
2-6-2



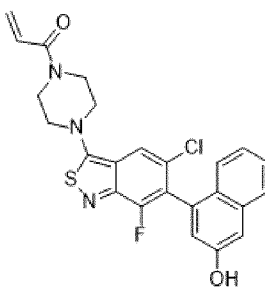
3-3

2-ой элопиремый
изомер

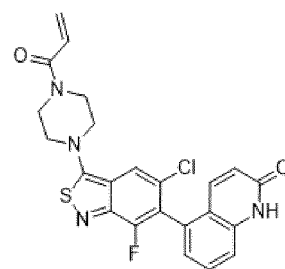
2-5



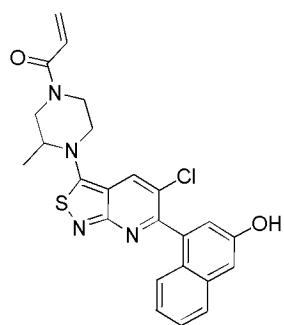
3-1



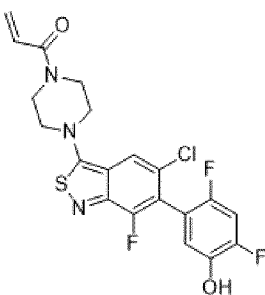
3-4



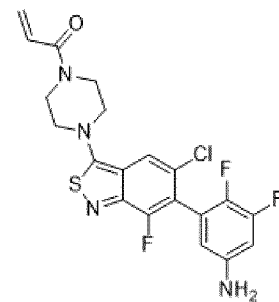
2-5-1



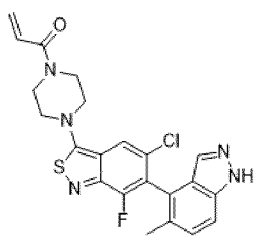
3-10



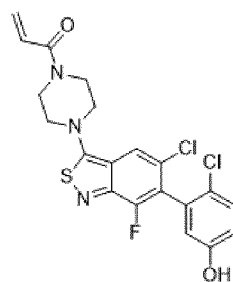
3-15

1-ый элопиремый
изомер

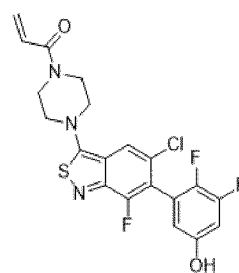
3-5



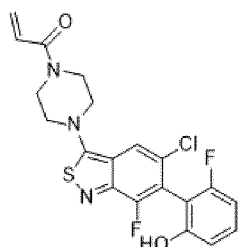
3-11



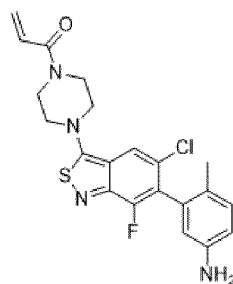
3-16



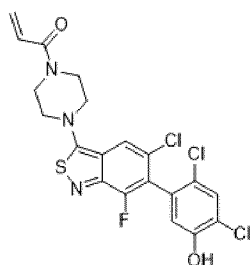
3-6



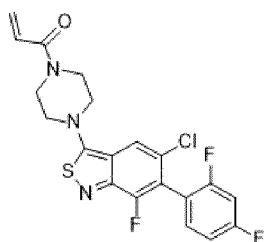
3-12



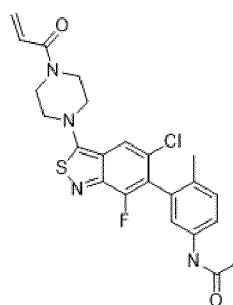
3-17



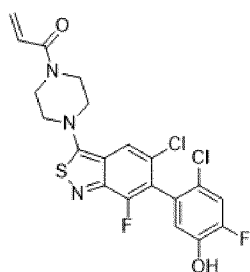
3-7



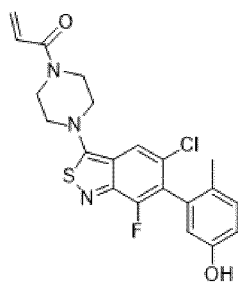
3-13



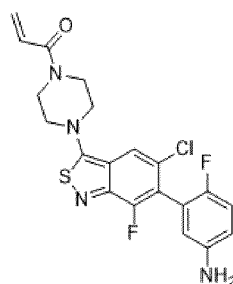
3-18



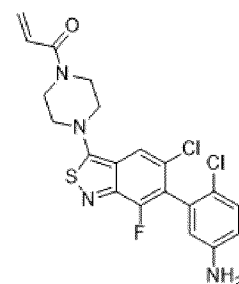
3-8



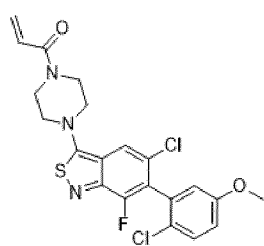
3-14



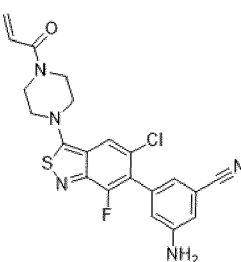
3-19



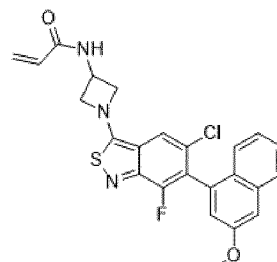
3-9



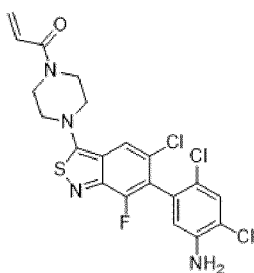
3-25



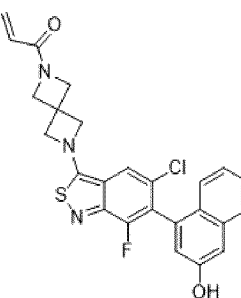
4-5



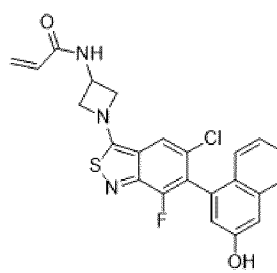
3-20



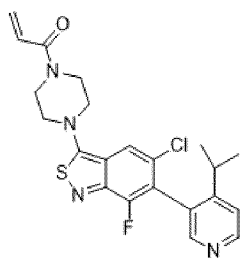
4-1



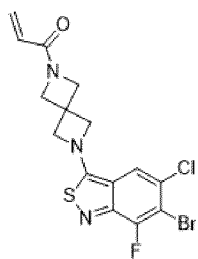
4-6



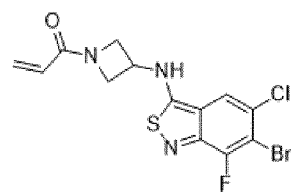
3-21



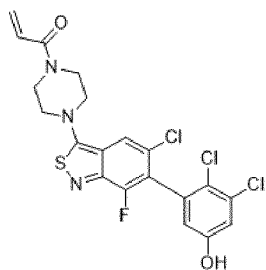
4-2



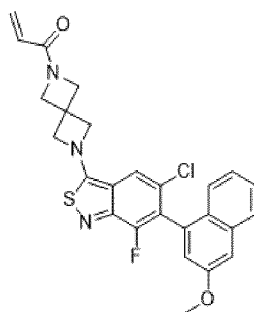
4-7



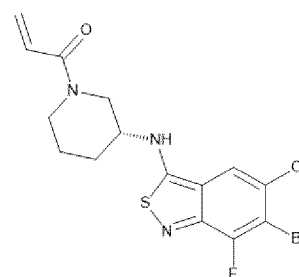
3-22



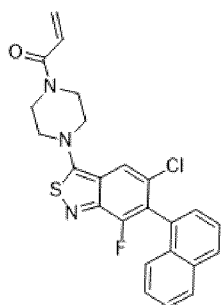
4-3



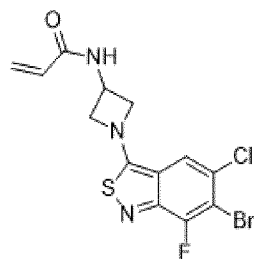
4-8



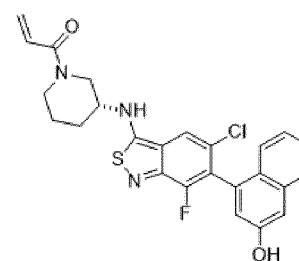
3-23



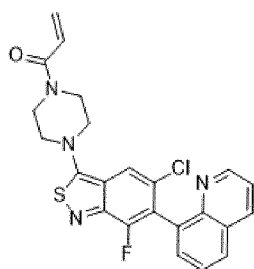
4-4



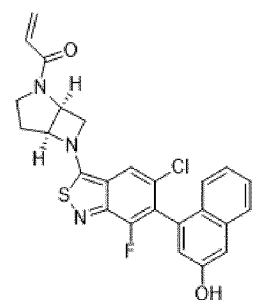
4-9



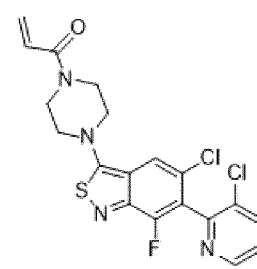
3-24



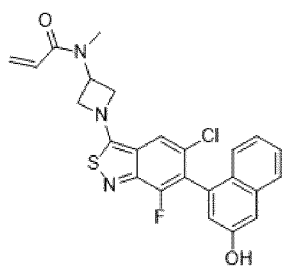
5-6



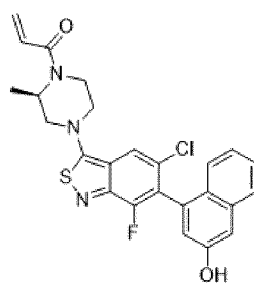
6-2



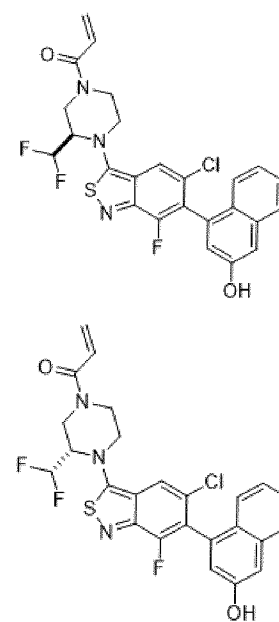
5-1



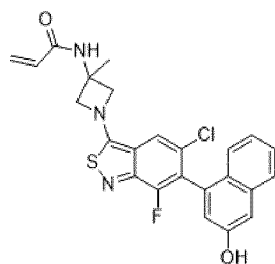
5-7



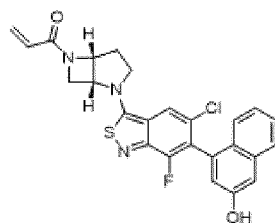
7-1



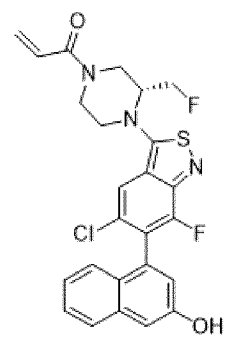
5-2



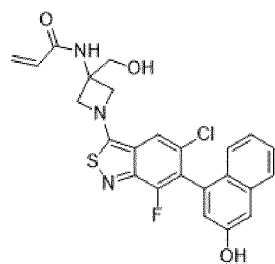
5-8



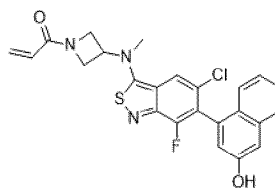
7-2



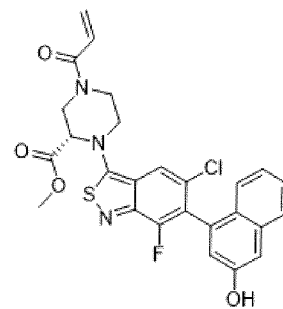
5-3



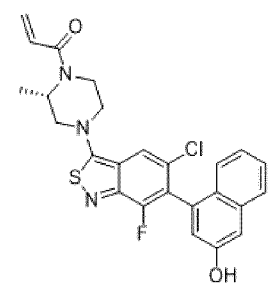
5-9



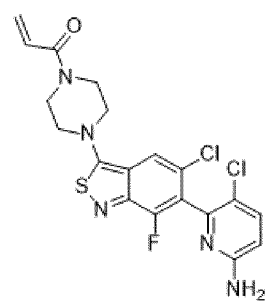
7-3



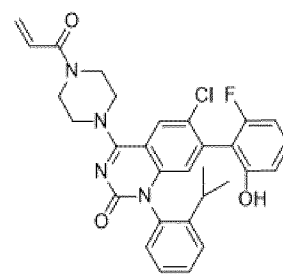
5-4



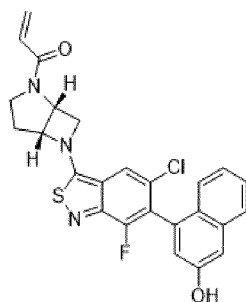
6-1



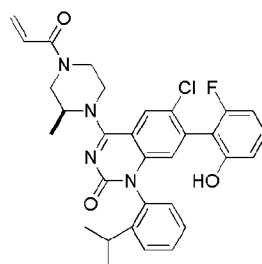
8-1



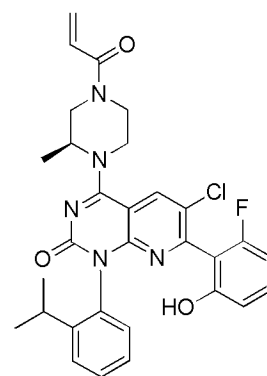
5-5



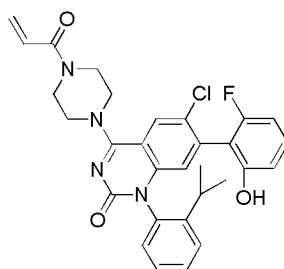
8-3-2

2-ой элюируемый
изомер

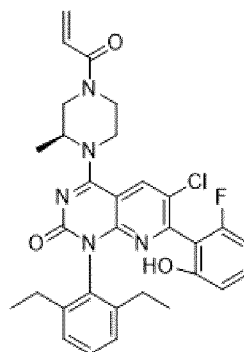
8-6-2

2-ой элюируемый
изомер

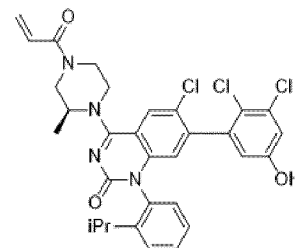
8-1-1

1-ый элюируемый
изомер

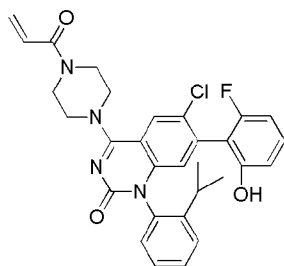
8-4



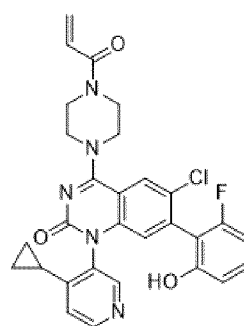
9-1



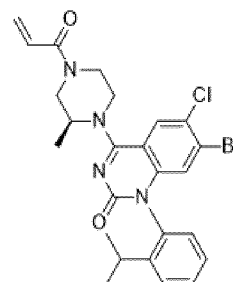
8-1-2

2-ой элюируемый
изомер

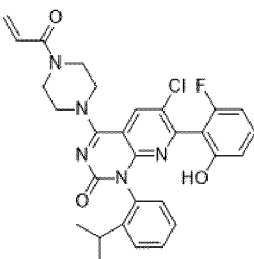
8-5



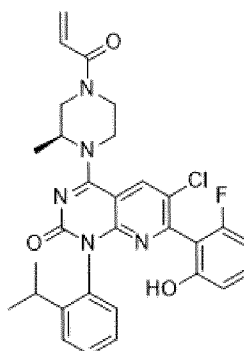
9-2



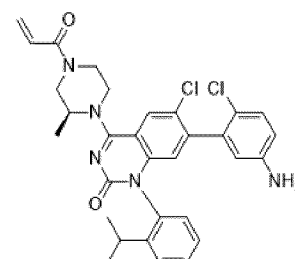
8-2



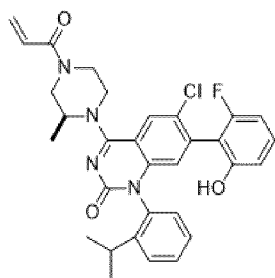
8-6



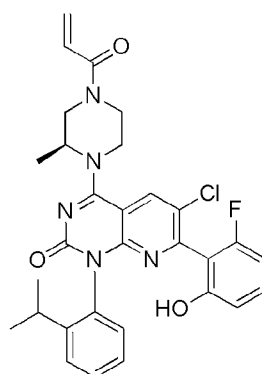
9-3



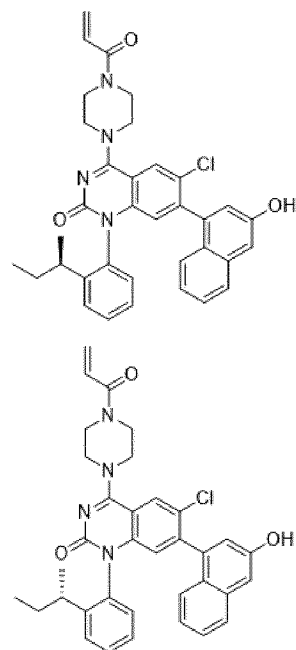
8-3



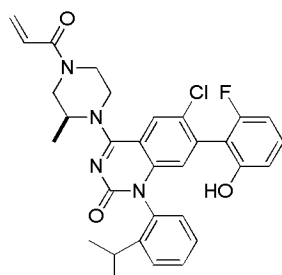
8-6-1

1-ый элопиремый
изомер

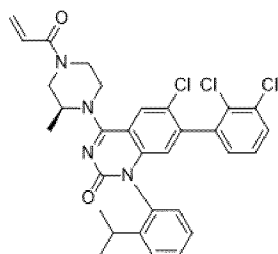
9-4



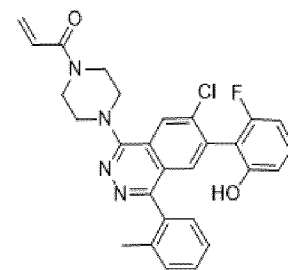
8-3-1

1-ый элопиремый
изомер

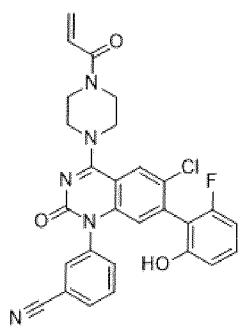
9-10



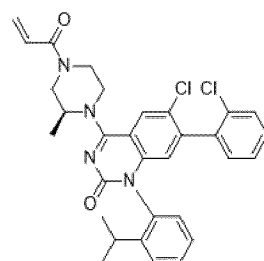
10-1



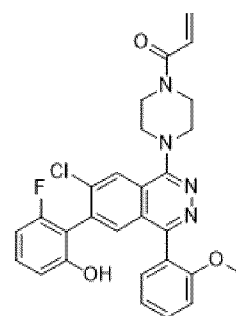
9-5



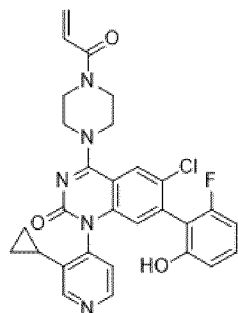
9-11



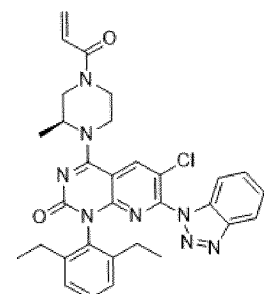
10-2



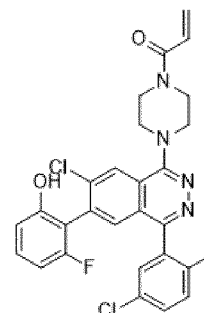
9-6



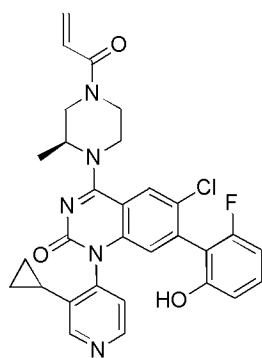
9-12



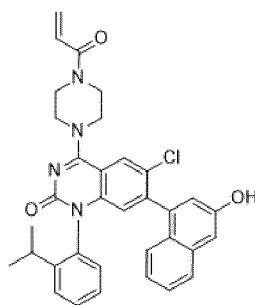
10-3



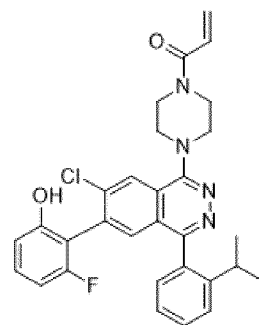
9-7-2

2-ой элюируемый
изомер

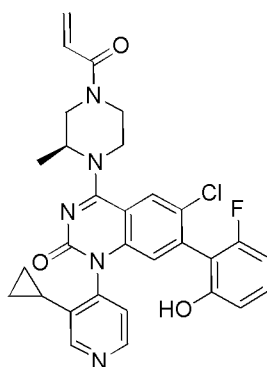
9-13



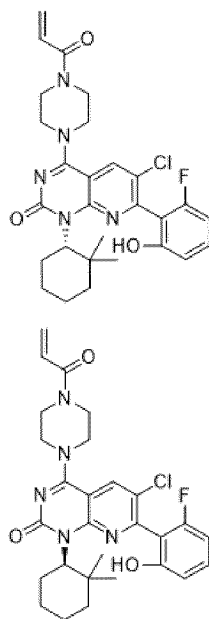
10-4



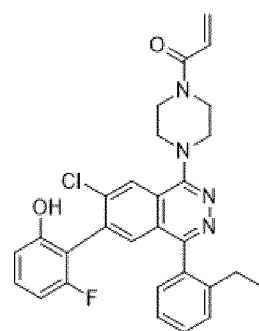
9-7-1

1-ый элюируемый
изомер

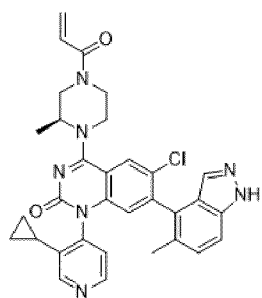
9-14



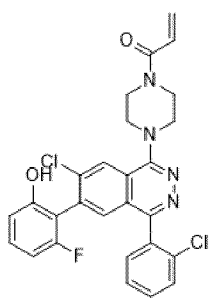
10-5



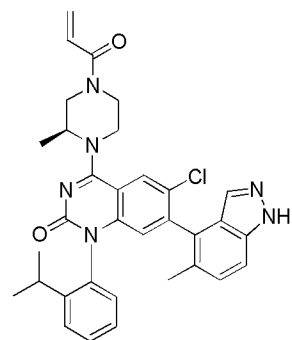
9-9



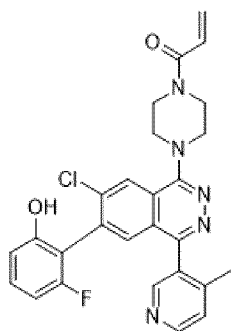
10-11



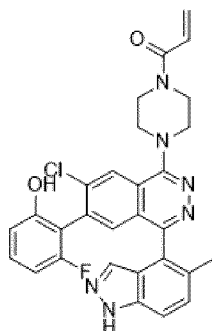
11-2-1

1-ая элюируемая
изомерная смесь

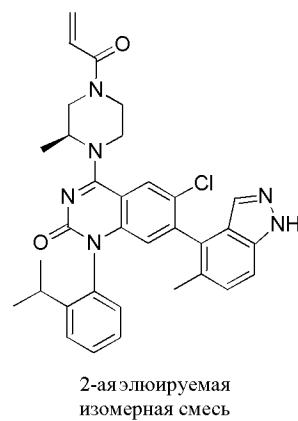
10-6



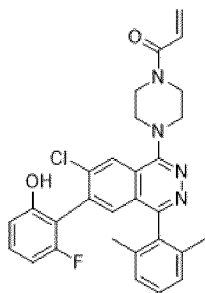
10-12



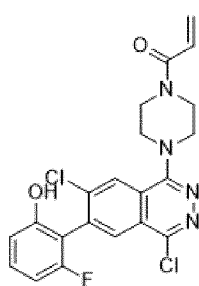
11-2-2



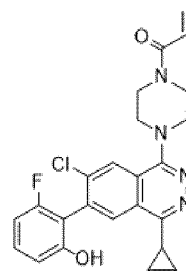
10-7



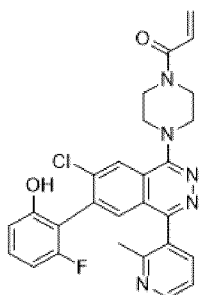
10-13



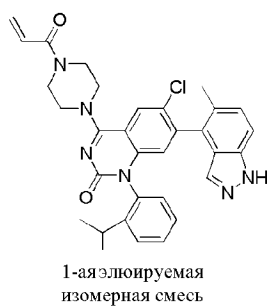
12



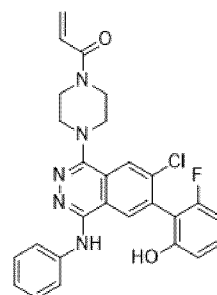
10-8



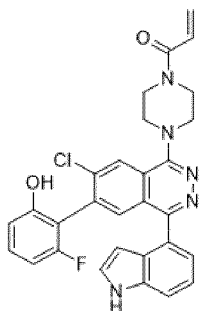
11-1-1



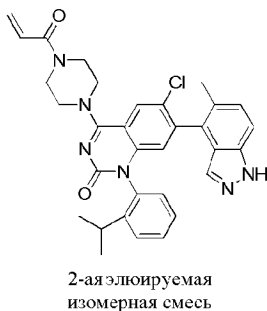
13



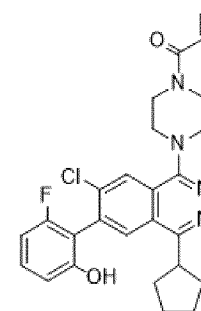
10-9



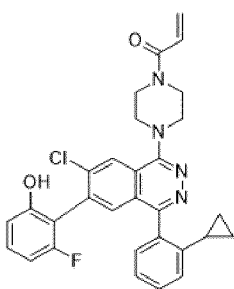
11-1-2



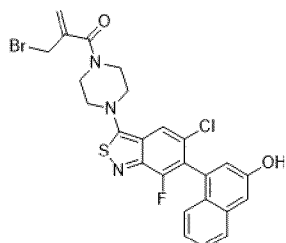
14



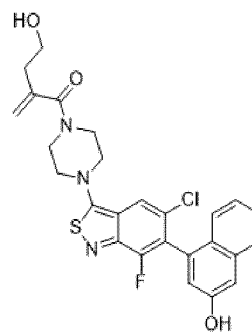
10-10



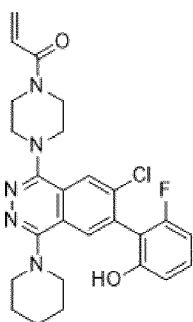
18-2



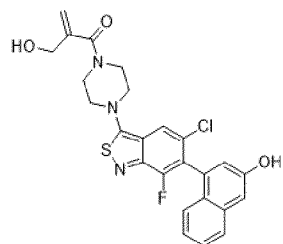
20



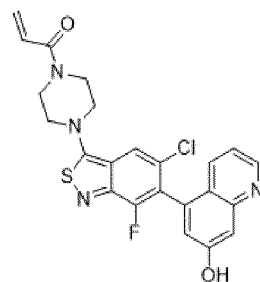
15



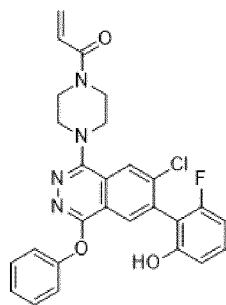
18-3



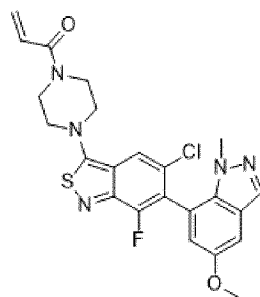
21



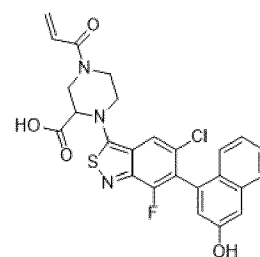
16



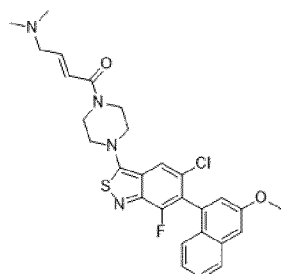
19-1



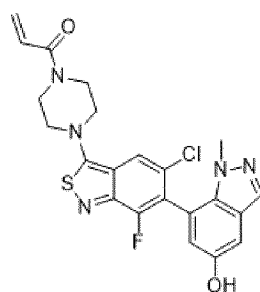
22



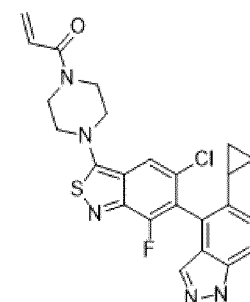
17-1



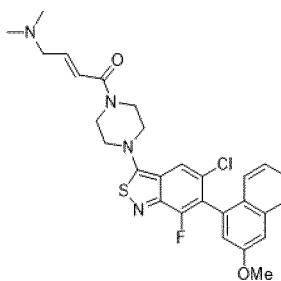
19-2



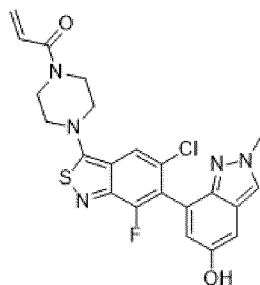
23



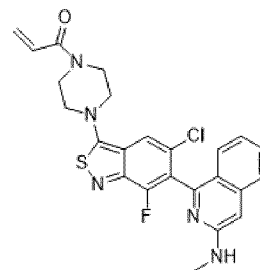
17-2



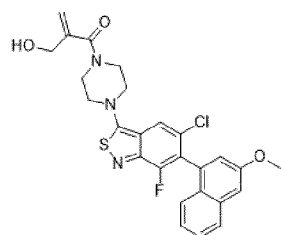
19-3



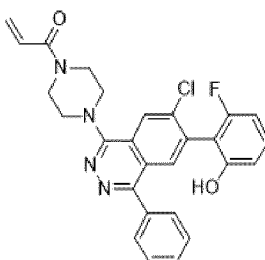
24



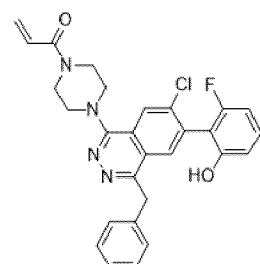
18-1



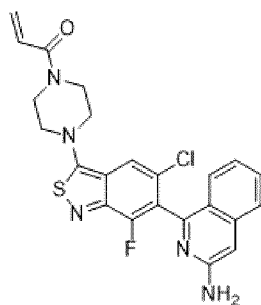
30



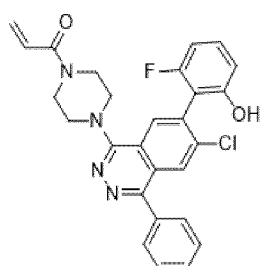
35



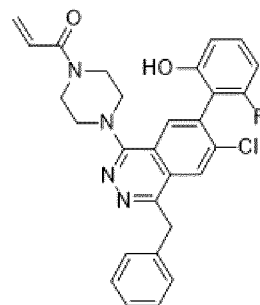
25

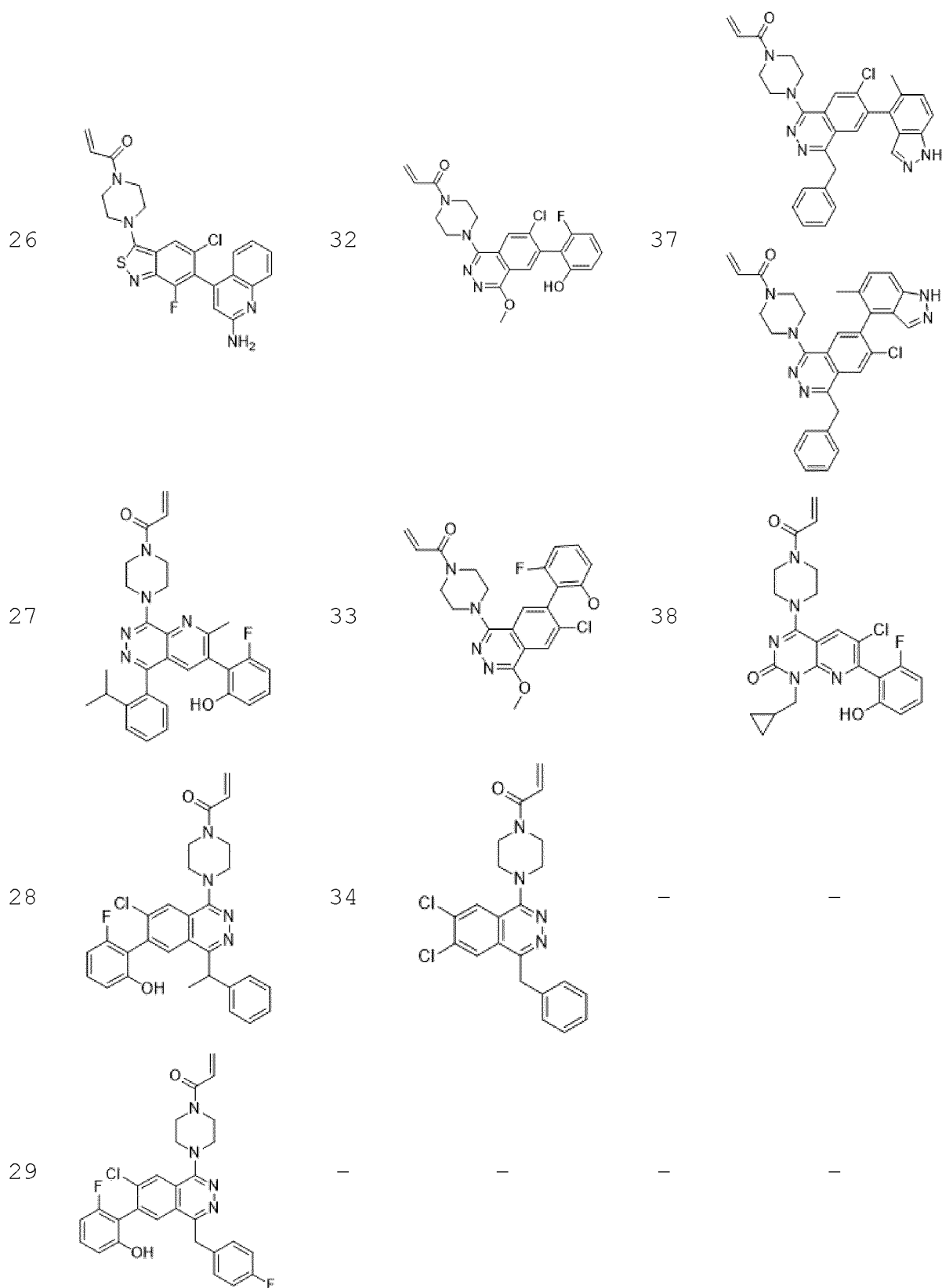


31



36



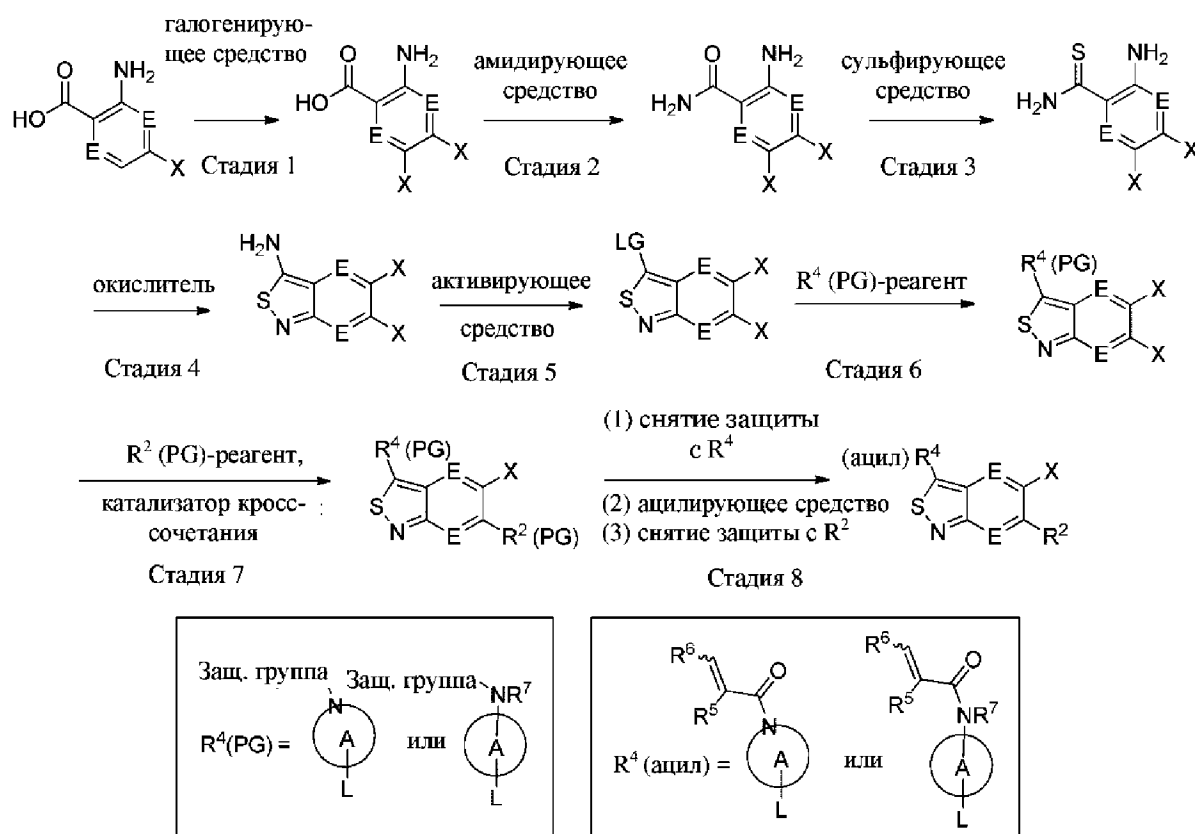


Синтез раскрытых соединений

[00170] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть синтезированы посредством ряда конкретных способов. Примеры, в которых изложены конкретные пути синтеза, и общие схемы, приведенные ниже, предназначены для того, чтобы

предоставить руководство для рядового квалифицированного специалиста в области химического синтеза, который легко поймет, что растворитель, концентрация, реагент, защитная группа, порядок стадий синтеза, время, температура и подобное могут быть модифицированы по мере необходимости, при этом все вышеописанное в полной мере находится в пределах квалификации и усмотрения рядового специалиста в данной области техники.

Способ 1



[00171] Способ синтеза 1. Соединение формулы (I), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 1. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с галогенирующим средством на стадии 1 с образованием галогенированной ароматической или гетероароматической кислоты. Кислоту затем вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 2 с образованием амидного промежуточного соединения. Амидное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с сульфирующим средством на стадии 3 с образованием тиамидного промежуточного соединения. Далее тиамидное промежуточное соединение вводят в реакцию с окислителем на стадии 4 с образованием тиазольного кольца, как

показано. Аминную группу тиазола затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Уходящую группу затем заменяют R^4 -защищенной группой, как показано на стадии 6. R^2 -фрагмент затем вводят на стадии 7 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X -галогенидом в тиазольном промежуточном соединении. Затем, на стадии 8, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы при соответствующих условиях в зависимости от применяемой защитной группы, затем R^4 -группу ацилируют с введением акриламидного фрагмента, как показано, и, наконец, обеспечивают снятие защиты с R^2 -группы. Соответствующие защитные группы и реагенты, предназначенные для удаления защитной группы, известны специалистам в данной области техники, например, как описано в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

[00172] Предусмотренные галогенирующие средства включают без ограничения хлор, бром, N -хлорсукцинимид и N -бромсукцинимид, выполняющие свою функцию необязательно в присутствии катализатора, например, железа или алюминия. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие галогенирующие средства и катализаторы.

[00173] Предусмотренные амидирующие средства включают без ограничения N,N' -диизопропилкарбодиимид, N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимид, бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат, O -(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония гексафторфосфат, тионилхлорид, изобутилхлорформат, диэтилцианофосфонат, карбонилдиимидазол и ангидрид полифосфоновой кислоты. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие амидирующие средства.

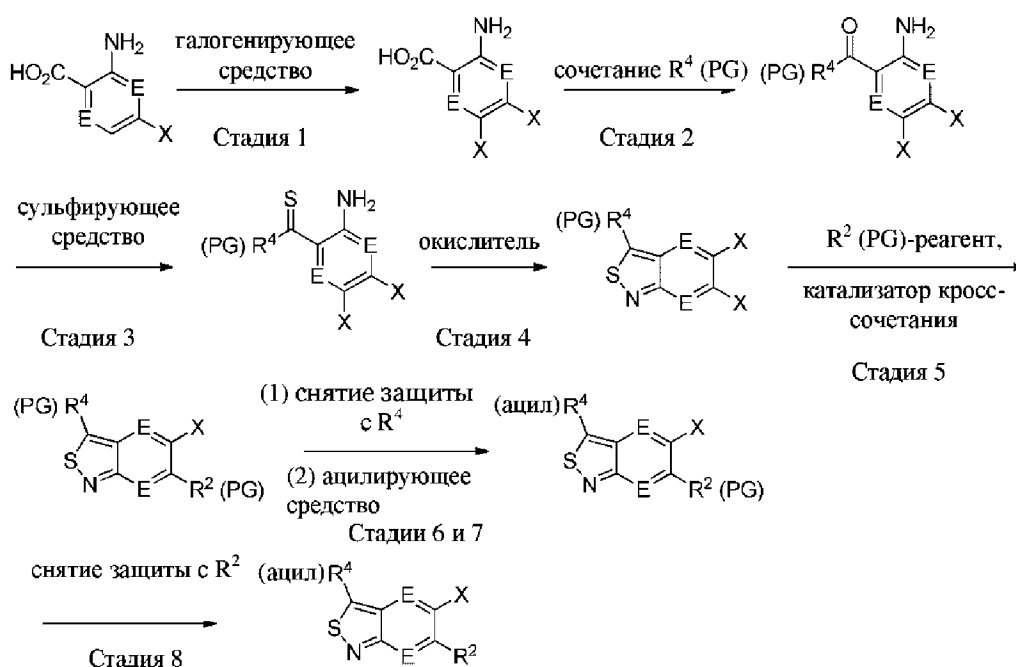
[00174] Предусмотренные сульфирующие средства включают без ограничения серу, пентасульфид фосфора и реагент Лоуссона. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие сульфирующие средства.

[00175] Предусмотренные окислители включают без ограничения пероксид водорода, йодбензолдиацетат, трет-бутилгидропероксид, N-бромсукцинимид и пероксодисульфат аммония. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие окислители.

[00176] Предусмотренные активирующие средства включают без ограничения нитрит натрия и трет-бутилнитрит. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие активирующие средства.

[00177] Предусмотренные реакции кросс-сочетания включают без ограничения сочетание по Сузуки, сочетание по Негиши, сочетание по Хияма, сочетание по Кумада и сочетание по Стилле. Квалифицированный специалист в области химии легко поймет, что реакции сочетания, как показано в способе 1, могут быть выполнены при ряде условий.

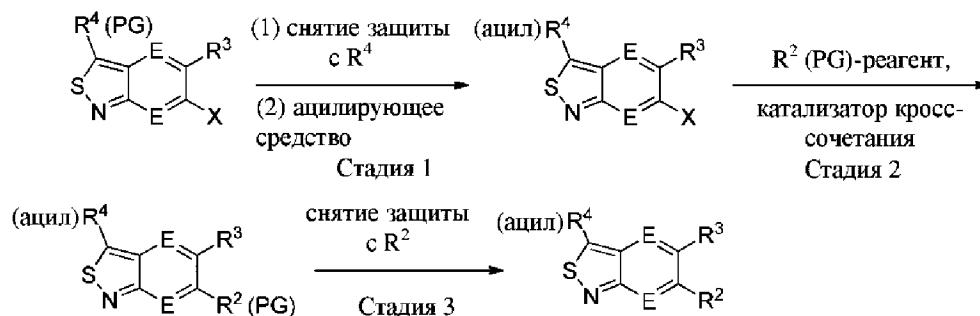
Способ 2



[00178] Способ синтеза 2. Способ 2 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. После галогенирования на стадии 1 вводят R^4 -защищенную группу посредством реакции с кислотой в реакции сочетания на стадии 2. Оксогруппу превращают в серу с применением сульфирующего средства на стадии 3. Затем образуется

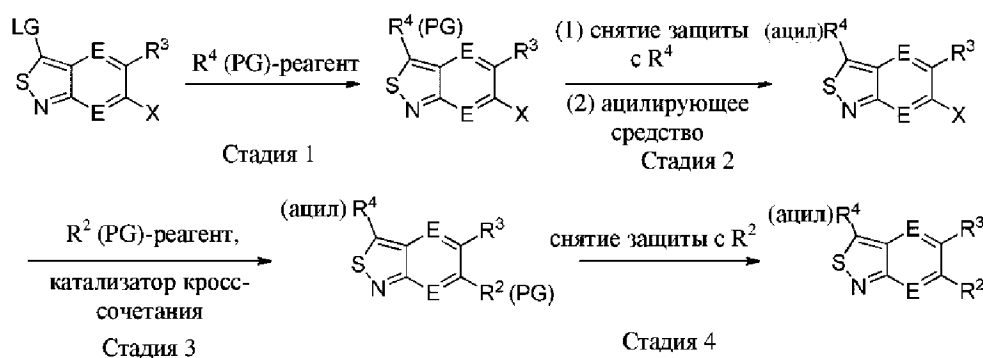
тиазольное кольцо в присутствии окислителя на стадии 4. Оставшиеся стадии 5–8 аналогичны стадиям 7 и 8 в способе 1, описанном выше.

Способ 3



[00179] Способ синтеза 3. Способ 3 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. Обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы изотиазольного промежуточного соединения и ее ацилируют на стадии 1 с введением акриламидного фрагмента. R^2 -фрагмент затем вводят на стадии 2 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X-галогенидом в изотиазольном промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R^2 -группы на стадии 3.

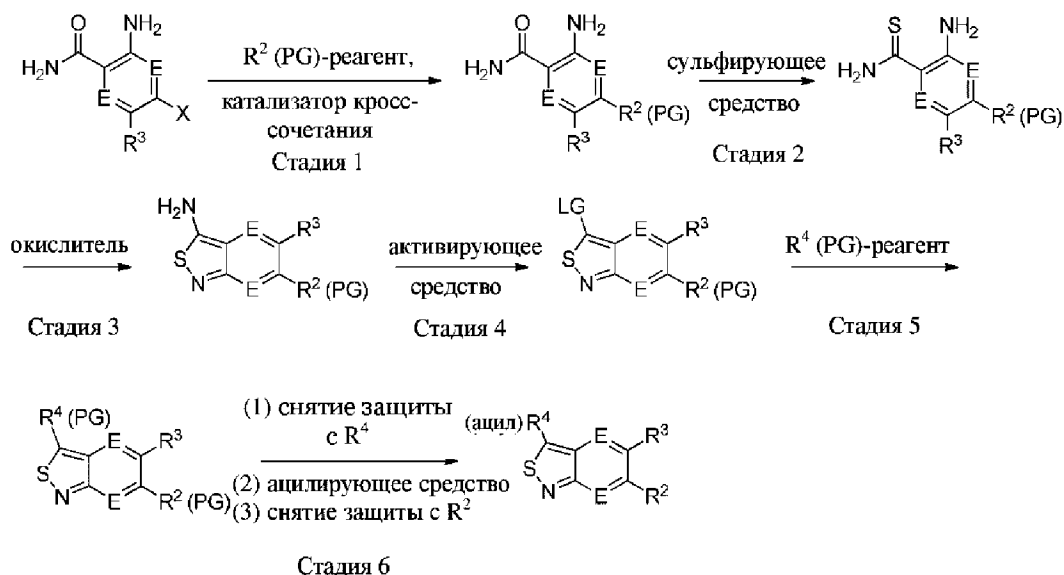
Способ 4



[00180] Способ синтеза 4. Способ 4 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. После замены уходящей группы в изотиазольном промежуточном соединении защищенной R^4 -группой, как изображено на стадии 1, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы промежуточного соединения и ее ацилируют на стадии 2 с введением акриламидного фрагмента. Вводят R^2 -фрагмент посредством

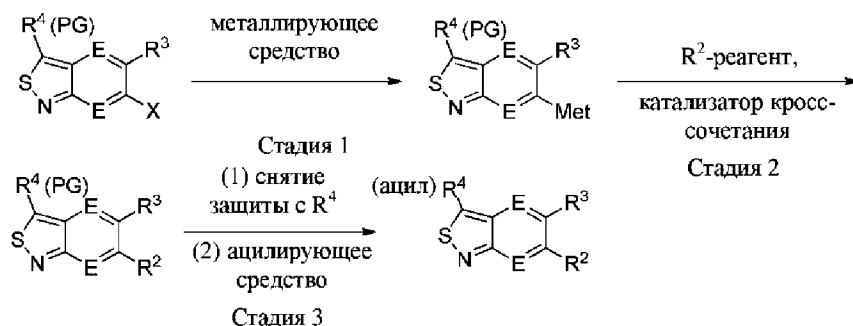
осуществления реакции кросс-сочетания на стадии 3, как в способе 1, и обеспечивают снятие защиты с R²-группы на стадии 4.

Способ 5



[00181] Способ синтеза 5. Способ 5 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. В данной альтернативе сначала вводят R²-фрагмент посредством осуществления реакции кросс-сочетания с X-галогенидом в ароматическом или гетероароматическом амидном промежуточном соединении, показанном на стадии 1. Амидное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с сульфирующим средством на стадии 2 с образованием тиамидного промежуточного соединения. Окисление данного промежуточного соединения обеспечивает образование изотиазольного кольца на стадии 3. Затем аминную группу превращают в уходящую группу на стадии 4, а затем заменяют защищенной R⁴-группой на стадии 5. Наконец, на стадии 6, обеспечивают снятие защиты с R⁴-группы и ее вводят в реакцию с ацилирующим средством, а затем обеспечивают снятие защиты с R²-группы.

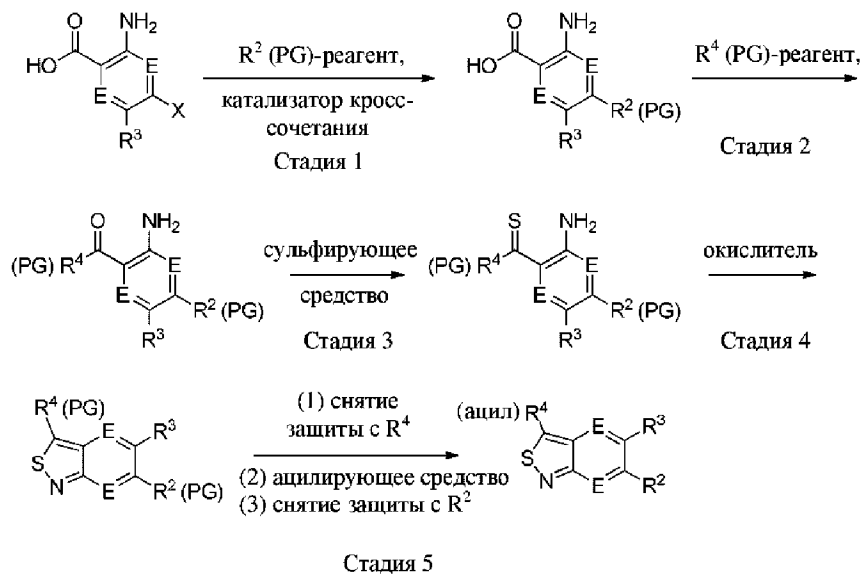
Способ 6



[00182] Способ синтеза 6. Способ 6 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. В данной альтернативе изотиазольное промежуточное соединение вводят в реакцию с металлирующим средством с активацией X-галогенида. R²-группу затем вводят посредством осуществления реакции активированного промежуточного соединения с соответствующим R²-реагентом (защищенным). На последней стадии обеспечивают снятие защиты с R⁴-группы и ее ацилируют с введением акриламидного фрагмента.

[00183] Предусмотренные металлирующие средства включают без ограничения бис(пинаколато)дибор, магний, цинк, гексаметилдиستانнан и н-бутиллитий. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие металлирующие средства и катализаторы.

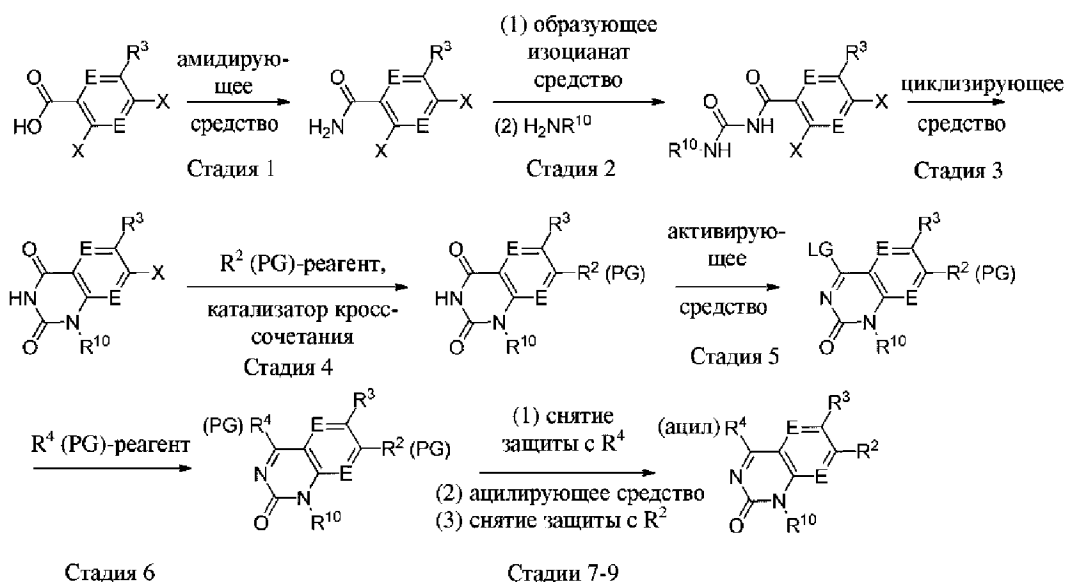
Способ 7



[00184] Способ синтеза 7. Способ 7 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. Сначала вводят R²-фрагмент

посредством осуществления реакции кросс-сочетания с X-галогенидом в ароматическом или гетероароматическом кислотном промежуточном соединении, показанном на стадии 1. Кислотный фрагмент затем вводят в реакцию с соответствующим R⁴-реагентом (защищенным) в присутствии амидирующего средства на стадии 2. Карбонильную группу кислотного производного затем превращают в тиокарбонильную группу на стадии 3 с применением сульфирующего средства. Тиокислотное производное затем вводят в реакцию с окислителем с образованием изотиазольного промежуточного соединения на стадии 4. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R⁴-группы и ее ацилируют с введением акриламидного фрагмента и обеспечивают снятие защиты с R²-группы.

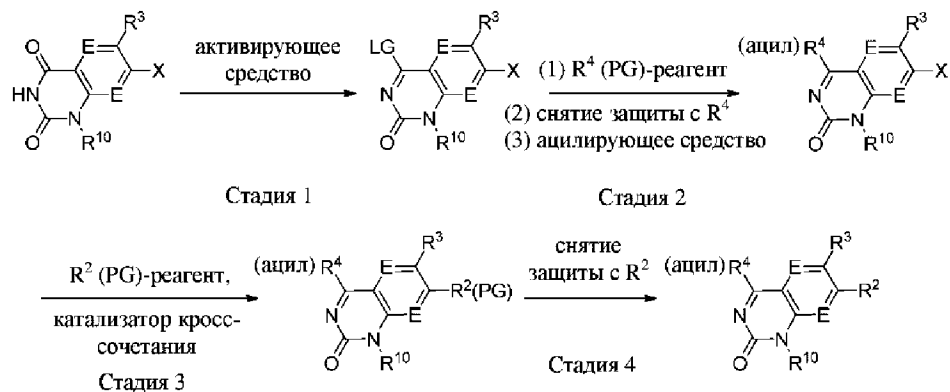
Способ 8



[00185] Способ синтеза 8. Соединение формулы (II), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 8. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 1 с образованием промежуточного соединения, представляющего собой первичный амид. Амид затем вводят в реакцию с образующим изоцианат реагентом и R¹⁰-замещенным амином с образованием мочевиного промежуточного соединения. Предусмотренные образующие изоцианат средства включают оксалилхлорид, тионилхлорид и оксихлорид фосфора. Мочевинное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с циклизирующим средством на стадии 3 с образованием показанного

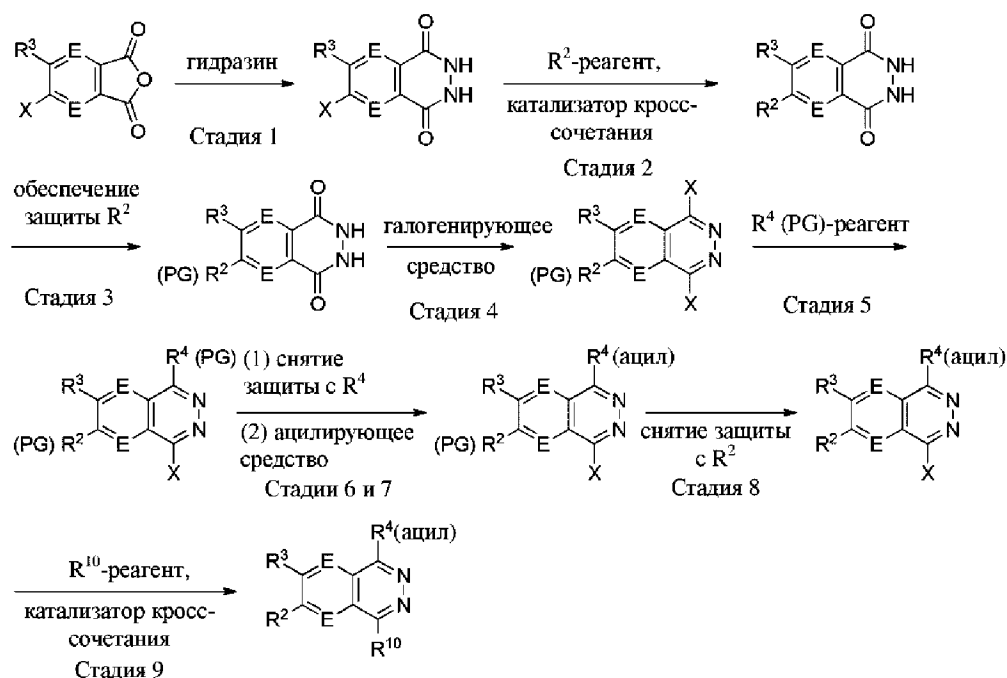
хиназолиндионного кольца. Предусмотренные циклизирующие средства включают без ограничения основания, такие как гексаметилдисилазид калия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия и фосфазеновые основания. R²-фрагмент затем вводят на стадии 4 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R²-реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Оксогруппу хиназолиндиона затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Предусмотренные активирующие средства включают без ограничения, тионилхлорид, трифлатный ангидрид, оксихлорид фосфора и пентахлорид фосфора. Уходящую группу затем заменяют R⁴-защищенной группой с образованием замещенного хиназолинона, как показано на стадии 6. Остальная последовательность: удаление защитной группы-ацилирование-удаление защитной группы, показанная на стадиях 7–9, аналогична стадии 8 в способе 1.

Способ 9



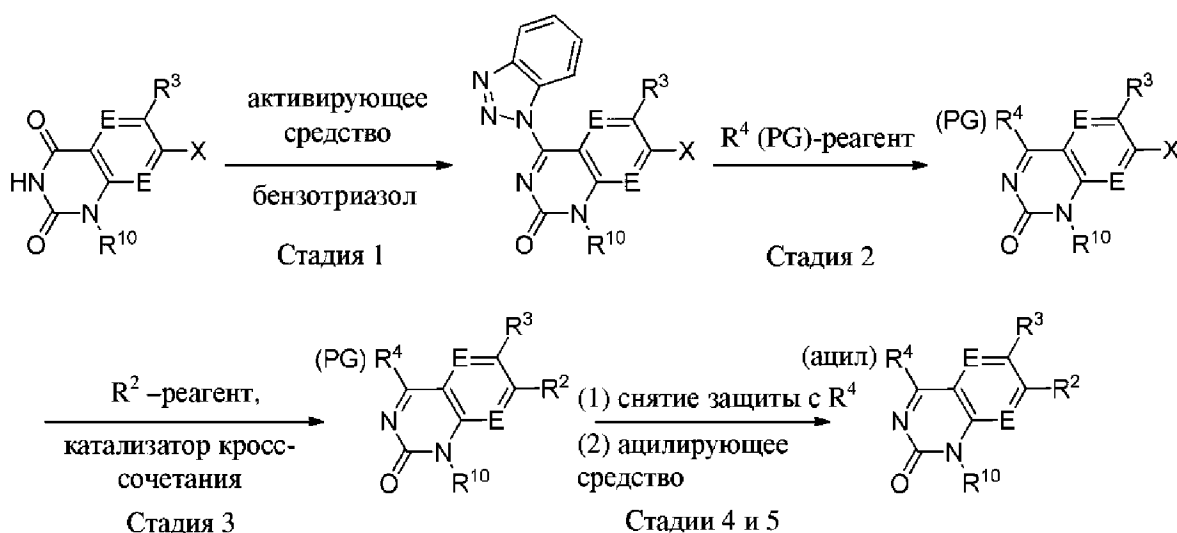
[00186] Способ синтеза 9. Способ 9 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хиназолиндиона превращают в уходящую группу на стадии 1. Стадия 2 предусматривает введение R⁴-группы (защищенной), удаление защитной группы с R⁴-группы и ацилирование свободной R⁴-группы. R²-группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R²-реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R²-группы.

Способ 10



[00187] Способ синтеза 10. Соединение формулы (V), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 10. Соответствующий ангидрид вводят в реакцию с гидразином с образованием фталазиндионного кольца, как показано на стадии 1. R^2 -фрагмент вводят на стадии 2 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента с X-галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Затем на стадии 3 обеспечивают защиту R^2 -группы. Фталазиндионное кольцо дважды галогенируют. Предусмотренное галогенирующее средство включает тионилхлорид, оксихлорид фосфора и оксалилхлорид. Одну из групп, представляющих собой галоген, затем заменяют R^4 -защищенной группой с образованием замещенного фталазинового кольца, как показано на стадии 5. Затем, на стадиях 6 и 7, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы при соответствующих условиях, в зависимости от применяемой защитной группы, и затем свободную R^4 -группу ацилируют с введением акриламидного фрагмента. На стадии 8 обеспечивают снятие защиты с R^2 . Наконец, R^{10} -фрагмент вводят на стадии 9 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^{10} -реагента с X-галогенидом во фталазиновом промежуточном соединении.

Способ 11



[00188] Способ синтеза 11. Способ 11 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хиназолиндиона превращают в уходящую группу на стадии 1. R^4 -группу (защищенную) вводят на стадии 2. R^2 -группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X -галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы и затем ее ацилируют на стадиях 4 и 5.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения

[00189] Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как, например, разбавитель или носитель. Соединения и фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, предусматривают таковые, где соединение может быть введено в эффективном количестве для достижения своего предназначения. Введение соединения описано более подробно ниже.

[00190] Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области техники в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость in vivo

высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области техники обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

[00191] Фразы "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, DATEM (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-

токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

[00192] Соединение может присутствовать в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает, например, соли присоединения основания и соли присоединения кислоты.

[00193] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области техники и включают щелочной, щелочноземельный, аммонийный катионы и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, представляют собой натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

[00194] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области техники и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических

карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокислот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (ТФА), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

[00195] Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены традиционным способом, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

[00196] Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему

изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные вещества, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

[00197] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят перорально, то композиция, как правило, находится в форме твердого состава (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа).

[00198] При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

[00199] При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может

дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в форме жидкости или суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения, раскрытого в данном документе. В одном варианте осуществления предусмотрено, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставляться в виде быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

[00200] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие pH, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, как правило, содержит в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе, изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[00201] Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени,

чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

[00202] Стерильные инъекционные растворы получают путем дополнения по мере необходимости активных соединений в требуемом количестве в соответствующем растворителе различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка

активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[00203] Составы с медленным высвобождением или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения активного соединения в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

[00204] Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

[00205] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной

лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

[00206] Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений и обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед применением.

[00207] Соединения, раскрытые в данном документе также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00208] В частности, соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить перорально, буккально или сублингвально

в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства. Соединение также можно вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

[00209] Для ветеринарного применения соединение, раскрытое в данном документе, вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.

[00210] В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты, предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом

материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

[00211] "Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для ослабления существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в данном документе. Как правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения, которое приводит к достижению необходимого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или на по меньшей мере 90%.

[00212] Количество вводимого соединения может зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, от возраста, состояния здоровья, пола и веса субъекта, вида одновременного лечения (если оно применяется), тяжести заболевания, характера необходимого эффекта, способа и частоты лечения и решения лечащего врача. Частота введения доз также может зависеть от фармакодинамических эффектов в отношении давления кислорода в артериальной крови. Однако наиболее предпочтительная доза может быть адаптирована в отношении отдельного субъекта, как это понятно и может быть определено специалистом в данной области без излишних экспериментов. Обычно это предусматривает корректировку стандартной дозы (например, снижение дозы, если

пациент имеет низкий вес тела).

[00213] Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг x 5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг x 100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на

несколько доз.

Способы применения ингибиторов G12C KRAS

[00214] В настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования RAS-опосредованной сигнальной системы клетки, предусматривающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе. Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано широким спектром путей, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (a) снижения GTPазной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (c) повышения K_{off} GTP или снижения K_{off} GDP; (d) снижения уровней молекул, опосредующих передачу сигнала, расположенных ниже в пути RAS, например, снижения уровней pMEK, pERK или pAKT; и/или (e) снижения степени связывания комплекса RAS с расположенными ниже в пути сигнальными молекулами, включая без ограничения Raf. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанных.

[00215] В раскрытии также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая без ограничения состояния, связанные с мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS (например, рак).

[00216] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, причем способ предусматривает введение эффективного количества любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, содержащих соединение, раскрытое в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы и рак желчных протоков.

[00217] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения у субъекта,

нуждающегося в этом, при этом указанный способ предусматривает определение того, есть ли у субъекта мутация G12C KRAS, HRAS или NRAS, и, если у субъекта определено наличие мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS, то – введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00218] Раскрытые соединения ингибируют независимый от якорных белков рост клеток и, следовательно, имеют потенциал к ингибированию метастаз опухолей. Соответственно, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования метастаз опухолей, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

[00219] Мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS также были идентифицированы при гемобластозах (например, виды рака, при которых поражается кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты осуществления направлены на введение раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие формы рака включают без ограничения лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем документе соединения могут использоваться для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфома из малых лимфоцитов (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения применимы для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. В различных вариантах осуществления соединения применимы для лечения злокачественных новообразований из плазматических клеток, таких как множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны и макроглобулинемия Вальденстрема.

[00220] Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности

белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например № доступа NP203524).

[00221] Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется проводимая в отношении мутантного аллеля специфическая ПЦР-амплификация (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, лигирование олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, SNP-генотипирование, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS. Когда присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с применением способа прямого секвенирования специфических участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Данная методика позволит идентифицировать все возможные мутации в секвенированном участке.

[00222] Способы выявления мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения выявление мутантных KRAS, HRAS или NRAS с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и Вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

[00223] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК.

[00224] Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CMML), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимомы, рак

пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с оккультным первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак

яичка, рак горла, тимомы и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак переходных клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные виды рака у детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или нарушение, связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

[00225] В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение видов рака легкого, причем способы предусматривают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные виды рака.

[00226] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой ингибирование или активирование активности белка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка, осуществляемые путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C-

мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения клетки, ткани или органа, которые экспрессируют белок, представляющий интерес, в контакт. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка у субъекта, включая без ограничения грызунов и млекопитающих (например, человека), осуществляемые путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

[00227] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке, осуществляемые путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани, осуществляемые путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в организме, осуществляемые путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у животного, осуществляемые путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования

активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у млекопитающего, осуществляемые путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у человека, осуществляемые путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного человека. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного активностью G12C KRAS, HRAS или NRAS у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Комбинированная терапия

[0142] В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

[0143] Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы,

такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и адриамицин, а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентеофосфорамида и триметилоломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамид оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, CasodexTM, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, энцититабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон;

элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

[0144] Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO).

[0145] При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые,

антитуморогенные травы, апазиковон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспирамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис (2-хлорэтил) амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

[0146] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

[0147] Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или около опухоли или

в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида (радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид (радионуклиды) может (могут) быть включен (включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

[0148] Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

[0149] Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы

описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP0818442, публикации заявки на европейский патент EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/007675, публикации заявки на европейский патент EP1786785, публикации заявки на европейский патент № EP1181017, публикации заявки на патент США US20090012085, публикации заявки на патент США US 5863949, публикации заявки на патент США US 5861510 и публикации заявки на европейский патент EP0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

[0150] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCEP, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксифосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, HIT-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозид фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим,

финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопротеин человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1а, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропоэз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2а, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидроном, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексет, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; АЕ

941 (Aetema), амбамустин, антисмысловой олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 иммуноген, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-иод 131 (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок Р 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбопоэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

[0151] Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004, US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO

99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

[0152] В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает композицию по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся без ограничения полученные *in vitro* синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

[0153] Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (IMC-C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как Vectibix (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например, Tie2/Tek), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически

связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

[0154] Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, V-FGF, антагонисты Tek (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрин ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к еph-рецептору и/или антитела к эфрину или антигенсвязывающие участки (патенты США №№ 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

[0155] Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, ЕРО 770622); пегаптаниб октанатрия (Gilead Sciences, США); альфастатин (BioActa, Великобритания); М-PGA (Celgene, США, US 5712291); иломастат (Arriva, США, US 5892112); эмексаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); TLC ELL-12, (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-D148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070);

технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-Е (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Triper, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (Fujisawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Borean, Denmark); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США, и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN), (Lilly, США); CEP 7055, (Cephalon, США, и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе rBPI 21 и BPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN), (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Scripps Clinic and Research Foundation, США); цетуксимаб (INN), (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонский детский госпиталь, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонский детский госпиталь, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонский детский госпиталь, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca, Великобритания); ваталаниб (pINN), (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn), (Gilead Sciences, США); ксанторизол, (Yonsei University, Южная Корея); генноинженерная

вакцина, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, США);
 SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в
 Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин, (EntreMed,
 США); тропонин I, (Гарвардский университет, США); SU 6668
 (SUGEN, США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional
 Pharmaceuticals, США); мотупорамин C (Университет Британской
 Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания);
 атипримод (pINN), (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820
 (Eisai, Япония); CYC 381 (Гарвардский университет, США); AE 941
 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, США);
 ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США);
 оглуфанид (pINN), (Melmotte, США); ингибиторы HIF-1 альфа
 (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622
 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); A6 (Angstrom, США);
 KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической
 технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline,
 Великобритания); EHT 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer,
 США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034
 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery,
 Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств,
 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс, (Маастрихтский
 университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); ABT
 510 (Abbott, США); AAL 993 (Novartis, Швейцария); VEGI
 (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
 (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и
 SUGEN, США); ABT 518 (Abbott, США); YH16 (Yantai Rongchang,
 Китай); S-3APG (Бостонский детский госпиталь, США, и EntreMed,
 США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США);
 моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США);
 ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания, и Johnson
 & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и
 Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония);
 пролекарство комбретастатин A4 (Университет штата Аризона, США);
 хондроитиназа AC (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия);
 AGM 1470 (Гарвардский университет, США; Takeda, Япония, и TAP,
 США); AG 13925 (Agouron, США); тетратиомолибдат (Мичиганский

университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США), CV 247 (Ivy Medical, Великобритания); CKD 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN), (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN), (Genaera, США); RPI 4610 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Pharmacopeia, США); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (Beth Israel Hospital, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия), (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, США).

[0156] Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридрибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

[0157] Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают: эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносумаб, анцестим, AMG 102, AMG 386,

AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

[0158] В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субериоланилидгидроаминовая кислота, вориностат, LBH 589, ромидепсин, ACY-1215 и панобиностат), ингибиторы mTor (например,

темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Array 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор PI3K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы IKK, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNT0328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torc1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

[0159] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

[0160] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол,

дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флазаакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолит, флуопинолон ацетонид, флуоцинонит, флуокортин бутит, флуокортолон, флуорометолон, флуперолон ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолит, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонит, галобетазол, галометазон, гидрокортисон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

[0161] Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов AKT, ингибиторов TOR и иммунных терапевтических препаратов, включая средства, представляющие собой антитела к PD-1, антитела к PDL-1, антитела к CTLA4, антитела к LAG1 и антитела к OX40, агонисты GITR, клетки CAR-T и разновидности BiTE.

[0162] Ингибиторы EGFR включают без ограничения низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб (тарцева) и совсем недавно разработанный лапатиниб (тайкерв). См., например, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic*

Antibody Development, BioTechniques 2005; 39(4): 565–8 и Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497–500.

[0163] Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32881,

опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/31510', опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля, 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35146, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры

низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

[0164] Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 59:1935-40 и Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

[0165] Ингибиторы MEK включают без ограничения CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 и PD-325901.

[0166] PI3K ингибиторы включают без ограничения вортманнин, 17-гидроксивортманниновые аналоги, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в РСТ-публикациях №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в РСТ-публикации № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в РСТ-публикации № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенол гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-N,2-диметил-5-нитробензолсульфоно-гидразид гидрохлорид, доступный от

Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидро-имидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от Axon Medchem), GDC-0941 бисмезилат (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от Axon Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4H-пиридо-[1,2-а]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147. Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

[0167] Ингибиторы АКТ включают без ограничения Akt-1-1 (ингибирует Akt1) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); 1-H-имидазо[4,5-с]пиридиниловые соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004) *J Nutr.* 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифосин (например, мешает мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); эфир фосфатидилинозитола, липидные аналоги (например, Gills and Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); и трицирибин (TCN или API-2 или NCI идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

[0168] Ингибиторы TOR включают без ограничения ингибиторы, которые включают AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролимус), RAD001 (эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапалоги, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-

гидроксигидроксиметилметилпропаноат]-рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый АВТ578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патенте США № 5118677, патенте США № 5118678, патенте США № 5100883, патенте США № 5151413, патенте США № 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфор-содержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4H-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

[0169] Иммунотерапевтические препараты включают без ограничения средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40. Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., *Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., *Clin. Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al., международная заявка № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых прямо включен посредством ссылки в данном документе. Включают: Yervoy™ (ипилимумаб) или тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумумаб (к CTLA-4). Иммунотерапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

[0170] Агонисты GITR включают без ограничения слитые белки GITR и антитела к GITR (например, бивалентные антитела к GITR),

такие как белок слияния G1TR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, РСТ-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к G1TR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, РСТ-публикации № WO 2011/028683, РСТ-публикации № WO 2013/039954, РСТ-публикации № WO 2005/007190, РСТ-публикации № WO 2007/133822, РСТ-публикации № WO 2005/055808, РСТ-публикации № WO 99/40196, РСТ-публикации № WO 2001/03720, РСТ-публикации № WO 99/20758, РСТ-публикации № WO 2006/083289, РСТ-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и РСТ-публикации № WO 2011/051726.

[0171] Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят одновременно или отдельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и отдельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола отдельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше,

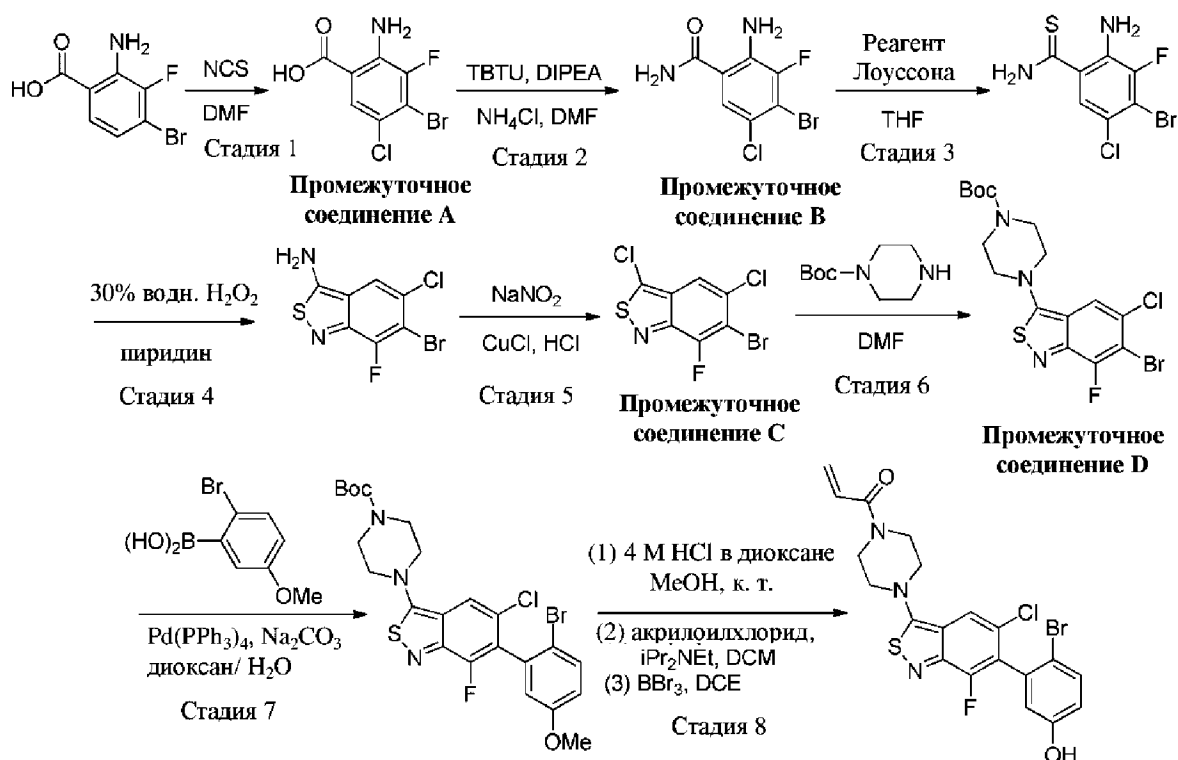
вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

[0172] Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить отдельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

Примеры

Способ 1

Пример 1-1: 1-(4-(6-(2-бром-5-гидроксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил) пиперазин-1-ил) проп-2-ен-1-он



[0173] **Стадия 1: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойная кислота (промежуточное соединение A).** Смесь 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (3,91 г, 16,71 ммоль, Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания) и N-хлорсукцинимид (1,36 мл, 16,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (33 мл) перемешивали при 70 °C в течение 20 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., добавляли ледяную воду (40 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,48–7,23 (2H, br s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -119,70 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 270,0 (M+H)⁺.

[0174] **Стадия 2: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамид (промежуточное соединение B).** Хлорид аммония (1,10 г, 20,6 ммоль) и диизопропилэтиламин (5,13 мл, 29,5 ммоль) последовательно добавляли к смеси 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (промежуточное соединение A, 3,96 г, 14,7 ммоль) и TBTU (4,97 г, 15,5 ммоль, Advanced ChemTech, Луисвилл, Кентукки, США) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и полученное перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь затем

добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (1H, br s), 7,72 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 7,47 (1H, br s), 6,86 (2H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -120,79 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 268,9 (M+H) $^+$.

[0175] **Стадия 3: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамид.** Реагент Лоуссона (2,81 г, 6,95 ммоль) добавляли к 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамиду (**промежуточное соединение В**, 3,10 г, 11,59 ммоль) в THF (77 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали с помощью водного 2 М раствора HCl (50 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический экстракт затем высушивали над Na_2SO_4 , собирали посредством фильтрации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамида: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,93-10,15 (1H, m), 9,63 (1H, br s), 7,28 (1H, d, $J=1,96$ Гц), 6,34 (2H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -119,52 (1 F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 284,8 (M+H) $^+$.

[0176] **Стадия 4: 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин.** Пероксид водорода (30% по весу в воде, 2,93 мл, 28,7 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамида (2,71 г, 9,55 ммоль) в пиридине (32 мл) и затем обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 24 ч. Добавляли воду (50 мл) и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амина: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12-8,26 (2H, m), 7,95-8,06 (1H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -114,32 (1 F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 283,0 (M+H) $^+$.

[0177] **Стадия 5: 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазол**

(промежуточное соединение С). К охлажденной льдом смеси 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин (2,47 г, 8,78 ммоль), воды (12 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (37 вес. %, 12 мл, 395 ммоль) медленно добавляли раствор нитрита натрия (0,788 г, 11,4 ммоль) в воде (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. и затем добавляли смесь хлорида меди(I) (1,39 г, 14,1 ммоль) в концентрированной хлористоводородной кислоте (37 вес. %, 12 мл, 395 ммоль) при 0°C. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом. Собраный материал поглощали с помощью (3:1) DCM:MeOH (200 мл) и последовательно промывали с помощью воды (200 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, d, J=1,57 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -111,48 (1 F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 425,0 (M+H)⁺.

[0178] Стадия 6: трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

(промежуточное соединение D). Смесь 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение С, 150 мг, 0,497 ммоль) и 1-Вос-пиперазина (204 мг, 1,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь затем адсорбировали на силикагель и хроматографически очищали (силикагель, 0-20% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,60 (1H, d, J=1,56 Гц), 3,68-3,79 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 1,26 (9H, s). масса/заряд (ESI, +ve) 451,8 (M+H)⁺.

[0179] Стадия 7: трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 111 мг,

0,247 ммоль), 2-бром-5-метоксибензолбороновой кислоты (0,114 мл, 0,494 ммоль), карбоната натрия (0,041 мл, 0,988 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (14,3 мг, 0,012 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 21 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, адсорбировали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% (3:1) EtOAc/EtOH в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 558,1 (M+H)⁺.

[0180] Стадия 8: 1-(4-(6-(2-бром-5-гидроксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Хлороводород (4 М в 1,4-диоксане, 2,0 мл, 8,0 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (107 мг, 0,192 ммоль) и метанола (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола: масса/заряд (ESI, +ve) 458,0 (M+1)⁺.

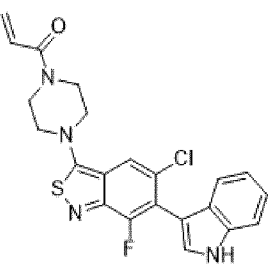
[0181] К данному материалу (88 мг) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,101 мл, 0,578 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли акрилоилхлорид (0,26 М в DCM, 0,75 мл, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: масса/заряд (ESI, +ve) 512,0 (M+H)⁺.

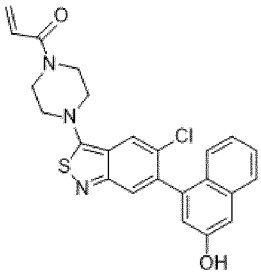
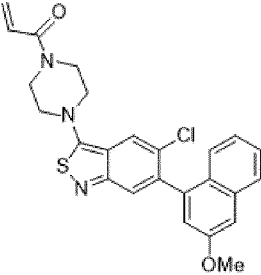
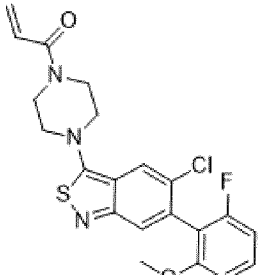
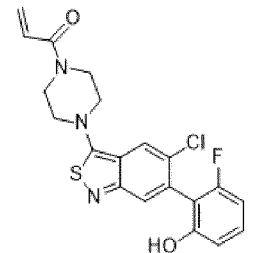
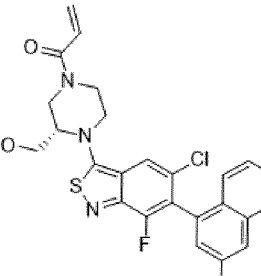
[0182] Для соединений без защитной группы метилового эфира – неочищенный материал очищали на данной стадии. Для соединений, несущих защитную группу метилового эфира, – неочищенный материал применяли в следующем превращении без очистки.

[0183] Полученный 1-(4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он поглощали с помощью 1,2-дихлорэтана (2,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор трибромида бора (1,0 М в гексанах, 0,97 мл,

0,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (2,0 мл) и экстрагировали с помощью (2:1) DCM/MeOH (10 мл). Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-бром-5-гидроксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 6,81–6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1 H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1 H), 3,87 (br d, J=19,5 Гц, 4 H), 3,63 (br t, J=5,1 Гц, 4 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -124,16 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)⁺

Таблица 1(а). Соединения от 1-2 до 1-28 получали согласно процедуре, описанной в способе 1, стадии 1-8, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
1-2		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(1H-индол-3-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (1-(трет-бутоксикарбонил)-1h-индол-3-ил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc. Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 8-1: TFA/DCM

1-3		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs_2CO_3 , 100°C , стадия 8-1: TFA/DCM
1-4		1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs_2CO_3 , 100°C , стадия 8-1: TFA/DCM
1-5		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота, Cs_2CO_3 , 100°C , стадия 8-1: TFA/DCM
1-6		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота, Cs_2CO_3 , 100°C , стадия 8-1: TFA/DCM
1-7		1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-	-	Стадия 6: (3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин

ил)-3-
(гидроксиметил)
-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

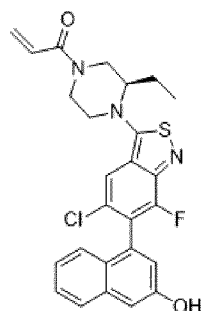
(Synthonix Inc.,
Уэйк Форест,
Северная
Каролина, США),
стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),
стадия 8-1:
TFA/DCM

Стадия 6: трет-
бутил-3-
этилпиперазин-1-
карбоксилат
(Accel Pharmtech
LLC, Ист
Брунсвик, Нью-
Джерси, США),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),
стадия 8-1:
TFA/DCM

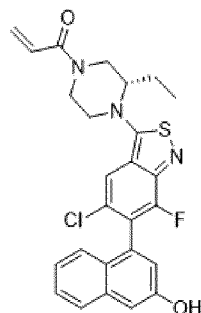
Стадия 6: трет-
бутил-(2-
метилазетидин-3-
ил)карбамат
(PharmaBlock,
Нанкин, Китай),
стадия 7: (3-
метоксинафтален-

1-8

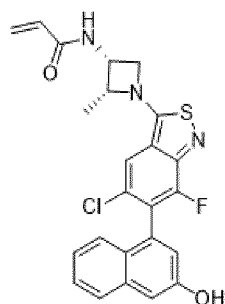


1-4-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-

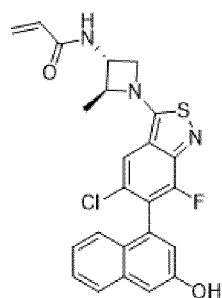
бензотиазол-3-
ил)-3-этил-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он



1-9



N-(1-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-2-метил-3-
азетидинил)-2-

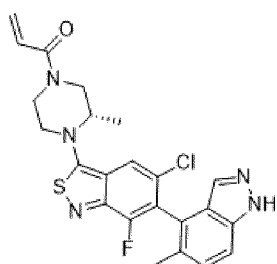
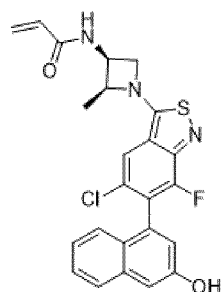
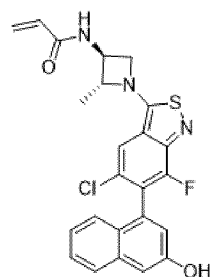


пропенамид

1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM



1-10

1-((3S)-4-(5-
хлор-7-фтор-6-
(5-метил-1H-
индазол-4-ил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-метил-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

исключ
ается
стадия
8-3

Стадия 6: (S)-4-
n-вос-2-
метилпиперазин
(CNH

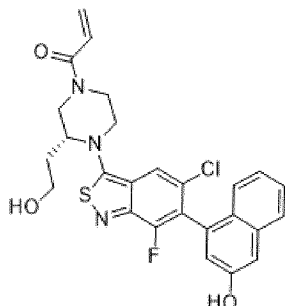
Technologies,
Inc., Вобурн,
Массачусетс,
США), **стадия 7:**

4-бороно-5-
метил-1h-индазол
(Ark Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

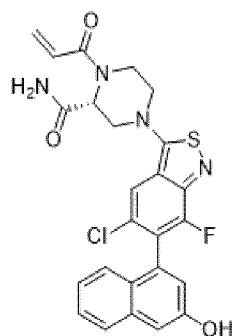
TFA/DCM

1-11



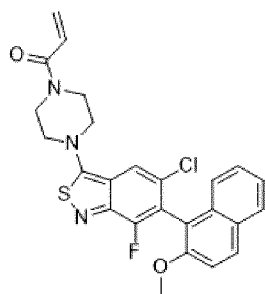
1-((3S)-4-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-(2-
гидроксиэтил)-
1-пиперазинил)-
2-пропен-1-он

1-12



4-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-(2-
пропеноил)-2-
пиперазинкарбок-
самид

1-13



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(2-
метокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-

Стадия 6: (S)-
трет-бутил-3-(2-
гидроксиэтил)пип-
еразин-1-
карбоксилат
(Activate
Scientific GmbH,
Прин, Германия),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Стадия 6:

пиперазин-2-
карбоксамид
(Enamine, Киев,
Украина), **стадия**

7: (3-

метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

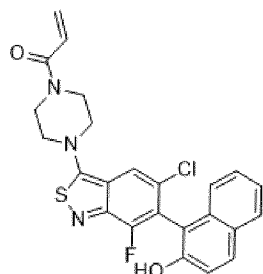
TFA/DCM

Стадия 7: (2-

исключ метоксинафтален-
ается 1-ил)бороновая
стадия кислота, Cs₂CO₃,
8-3 100°C, **стадия 8-**
1: TFA/DCM

пиперазинил)-2-
пропен-1-он

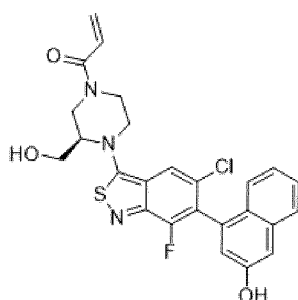
1-14



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(2-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 7: (2-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота, Cs_2CO_3 ,
 100°C , **стадия 8-
1:** TFA/DCM

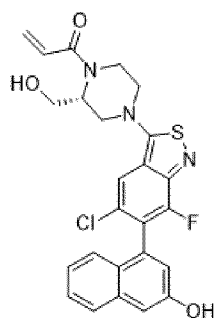
1-15



1-((3S)-4-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
(гидроксиметил)
-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

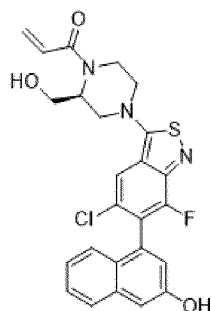
Стадия 6: (3S)-
1-вос-3-
(гидроксиметил)-
пиперазин
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния,
США), **стадия 7:**
(3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота, **стадия
8-1:** TFA/DCM

1-16

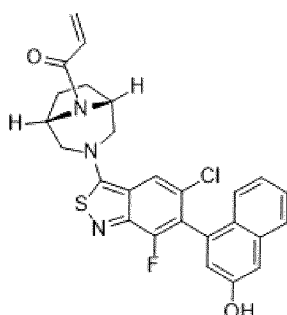


1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-2-
(гидроксиметил)
-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

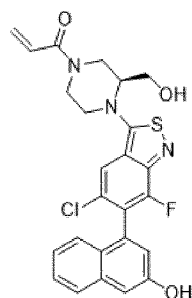
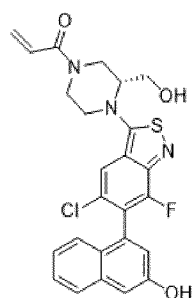
Стадия 6: трет-
бутил-3-((трет-
бутилдиметилсили
л)окси)метил)пип
еразин-1-
карбоксилат,
стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота, **стадия
8-1:** TFA/DCM



1-17



1-18



1-((1R,5S)-3-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-пропен-1-он

1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

Стадия 6: 8-boc-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (Chem-Impex International, Inc., Вуд Дейл, Иллинойс, США),

стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Стадия 6: 4-n-boc-2-

гидроксиметилпиперазин (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США), **стадия 7:**

(3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

стадия 8-1:

C=CNC(=O)N[C@H](C)C1=NC2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=C4C=CC(=C4)O)Cl)F

1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

Стадия 6: (S)-4-
n-бoc-2-
метилпиперазин
(CNH
Technologies,
Inc., Вобурн,
Массачусетс,
США),

стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Стадия 6: 1-бос-
3-аминоазетидин
(Alfa Aesar,
Хейвер Хилл,
Массачусетс,
США), **стадия 7:**

(3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

стадия 8-1:

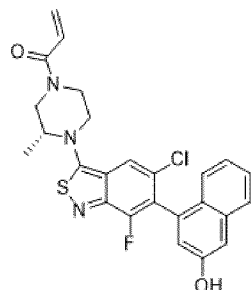
TFA/DCM

C=CNC(=O)N1CC[C@H]1Nc2nc3c(cc2F)c(Cl)c(cc33c4ccccc4c(O)cc5ccccc35)S

1-(3-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)амино)-1-азетидинил)-2-пропен-1-он

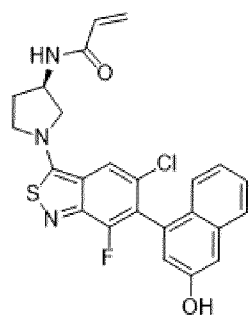
метоксинафтален-
1-ил) бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),
стадия 8-1:
TFA/DCM

1-21



1-((3R)-4-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-метил-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

1-22



N-((3R)-1-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
пирролидинил)-
2-пропенамид

Стадия 6: (R)-4-
n-вос-2-метил-
пиперазин (CNH
Technologies,
Inc., Вобурн,
Массачусетс,
США),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Стадия 6: (3R)-
(-)-3-трет-
бутоксикарбонила
минопирролидин
(Oakwood

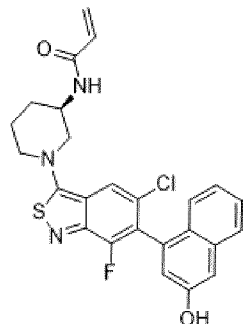
Products, Inc.,
Эстилл, Южная
Каролина, США),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

Стадия 8-1:

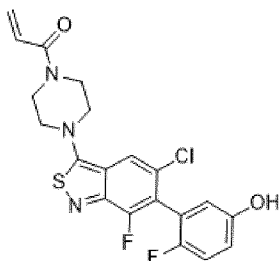
TFA/DCM

1-23



N-((3R)-1-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
пиперидинил)-2-
пропенамид

1-28



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(2-фтор-
5-
гидроксифенил)б
ензо[с]изотиазо
л-3-
ил)пиперазин-1-
ил)проп-2-ен-1-
он

Способ 2

Пример 2-1: 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-
нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 6: (R)-
трет-бутил-
пиперидин-3-
илкарбамат

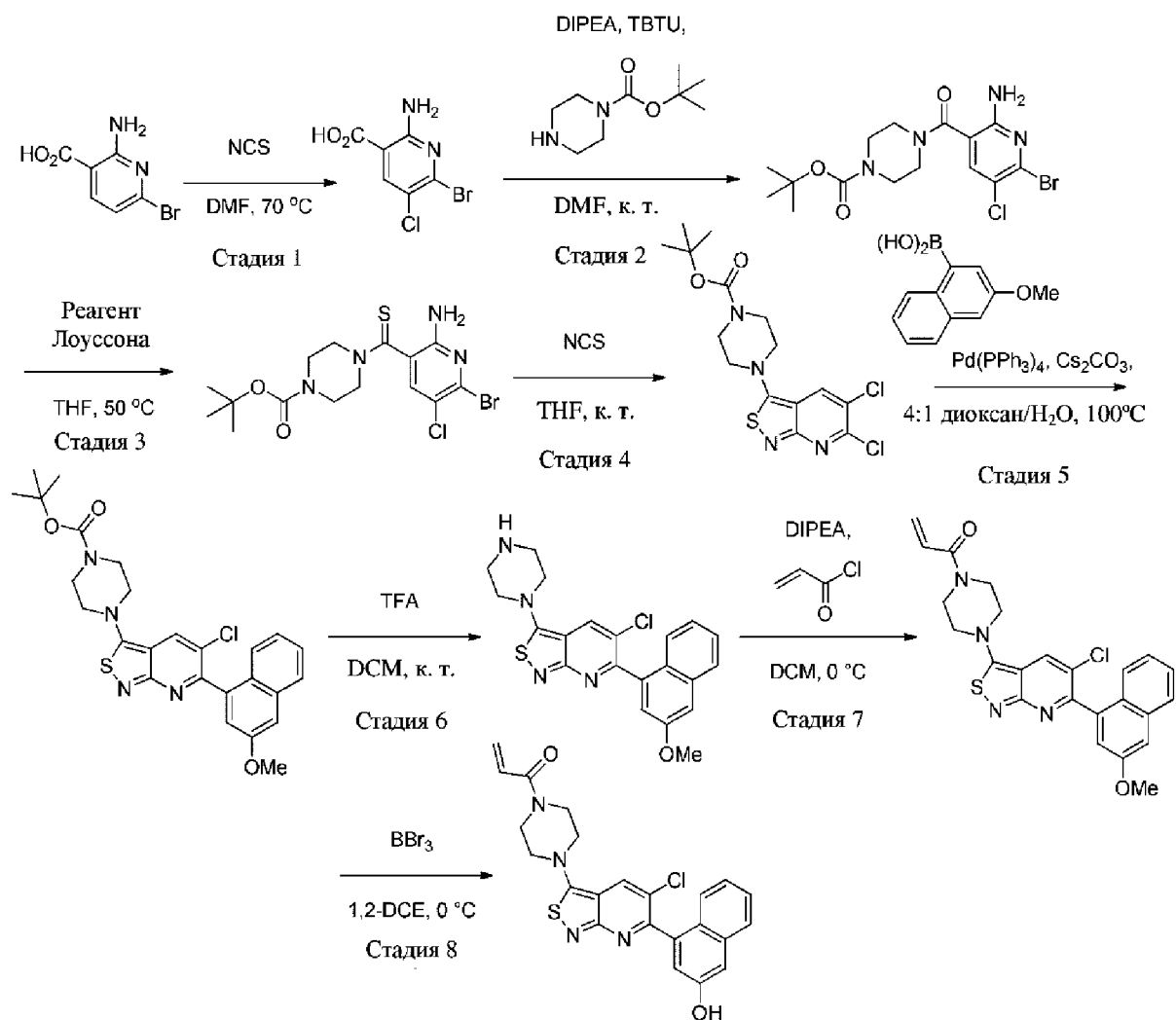
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния,
США),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Стадия 7: (2-
фтор-5-
метоксифенил)бор
оновая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния,
США), K_2CO_3 ,
 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$,
 $100^\circ C$, **стадия 8-
1:** TFA/DCM



[0184] **Стадия 1: 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновая кислота.** N-хлорсукцинимид (2,78 г, 20,8 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-бромникотиновой кислоты (4,51 г, 20,8 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США) в DMF (75 мл) и полученную смесь нагревали при 70 °C в течение 2,5 ч. Затем нагревание останавливали и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду. После того как лед растаял, полученную взвесь фильтровали через воронку из фриттованого стекла. Собранные твердые вещества высушивали на воздухе, получая 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновую кислоту: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (br. s, 2H). масса/заряд (ESI, +ve) 250,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0185] **Стадия 2: трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил) пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновой кислоты (1,12 г, 4,5 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли TBTU (1,93 г, 6,0 ммоль). Через 5 мин. реакционную

смесь последовательно обрабатывали с помощью 1-Вос-пиперазина (912 мг, 4,9 ммоль) и DIPEA (2,33 мл, 13,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 25 ч., добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (75 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью воды (2×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 7% MeOH в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 1,40 (s, 9H). масса/заряд (ESI, +ve) 419,0 (M+H) $^+$.

[0186] **Стадия 3:** *трет*-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилат. Реагент Лоуссона (353 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилата (610 мг, 1,45 ммоль) в THF (7,5 мл) и полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее последовательно обрабатывали водой (10 мл) и водным 1 н. раствором HCl (4 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-6% MeOH в DCM) обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 (s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 4,30 (ddd, $J=13,3, 6,3, 3,3$ Гц, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 1,41 (s, 9H). масса/заряд (ESI, +ve) 434,9 (M+H) $^+$.

[0187] **Стадия 4:** *трет*-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. NCS (116 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилата (343 мг, 0,79 ммоль) в THF (8 мл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Затем добавляли смесь воды (10 мл) и 1 М водного

раствора сульфита натрия (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 4% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,10 (s, 1H), 3,69–3,80 (m, 4H), 3,50–3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H). масса/заряд (ESI, +ve) 389,0 (M+H) $^+$.

[0188] **Стадия 5: трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)изотиазоло[3,4- b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.**

Смесь трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (154 мг, 0,36 ммоль), (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновой кислоты (287 мг, 1,42 ммоль) и карбоната цезия (463 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) барботировали аргоном перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (41 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь снова барботировали аргоном, затем нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 25 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–3,5% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)изотиазоло[3,4- b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 511,1 (M+H) $^+$.

[0189] **Стадия 6: 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)изотиазоло[3,4- b]пиридин.** Трифторуксусную кислоту (560 мкл, 7,6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)изотиазоло[3,4- b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (155 мг, 0,30 ммоль) в DCM (6 мл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2,3 ч., затем концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–25% MeOH в DCM) обеспечивала получение 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-

ил)изотиазоло[3,4-*b*]пиридина в виде TFA-соли: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,46–7,53 (m, 2H), 7,31 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76–3,83 (m, 4H), 3,35–3,43 (m, 4H). масса/заряд (ESI, +ve) 411,0 (M+H) $^+$.

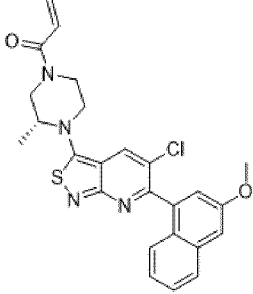
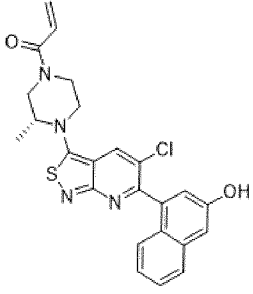
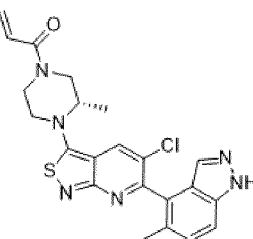
[0190] Стадия 7: 1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. К охлажденной льдом взвеси 5-хлор-6-(3-метокси-нафтален-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)изотиазоло[3,4-*b*]пиридина (TFA-соль; 100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) последовательно добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль) и акрилоилхлорид (23 мкл, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 70 мин. и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (15 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×) и объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 7% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45–7,54 (m, 2H), 7,25–7,39 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J=16,7, 10,3$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81–3,94 (m, 4H), 3,69–3,76 (m, 4H). масса/заряд (ESI, +ve) 465,0 (M+H) $^+$.

[0191] Стадия 8: 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 400 мкл, 0,40 ммоль) добавляли (по каплям) к охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-нафтален-1-ил)изотиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (37,3 мг, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,3 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (4:1) DCM:MeOH (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

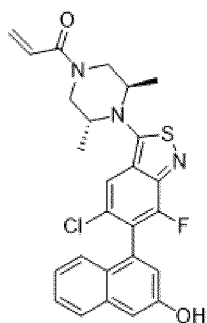
Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–6% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,17–7,28 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,74–5,79 (m, 1H), 3,81–3,95 (m, 4H), 3,68–3,76 (m, 4H). масса/заряд (ESI, +ve) 451,0 (M+H) $^+$.

Таблица 2. Соединения от 2-2 до 2-6 получали согласно процедуре, описанной в способе 2, стадии 1-8, выше следующим образом.

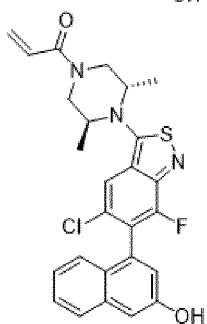
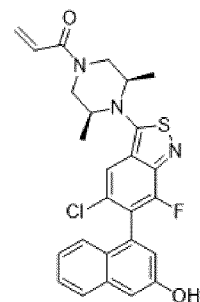
№ прим	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагенты
2-2		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-метоксифенил) [1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает ся стадия 8	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: <i>N</i> -бромсукцинимид, стадия 5: 2-фтор-6-метоксифенилборон овая кислота
2-3		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил) [1,2]тиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	–	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: <i>N</i> -бромсукцинимид, стадия 5: 2-фтор-6-метоксифенилборон овая кислота

2-4		1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил) [1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает 8 8	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: N-бромсукцинимид
2-5		1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: N-бромсукцинимид
2-6		1-(4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил) [1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает 8	Стадия 2: 1-Вос-3-метилпиперазин (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 4: N-бромсукцинимид, стадия 5: 4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)

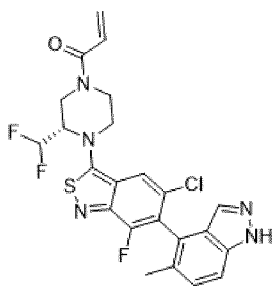
2-7



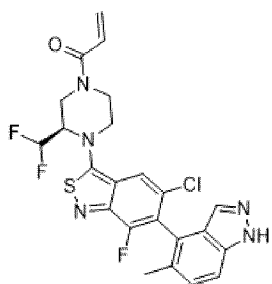
1-(4-(5-хлор-
7-фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3,5-
диметил-1-
пиперазинил)-
2-пропен-1-он



2-8



1-(4-(5-хлор-
7-фтор-6-(5-
метил-1Н-
индазол-4-ил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
(дифторметил)-
1-
пиперазинил)-
2-пропен-1-он



Стадия 1: 2-
амино-4-бром-3-
фторбензойная
кислота (Apollo
Scientific Ltd.,

Стокпорт,
Великобритания),

стадия 2: 1-вос-
3,5-

диметилпиперазин
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США),

стадия 7: (3-
метоксинафтален-
1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

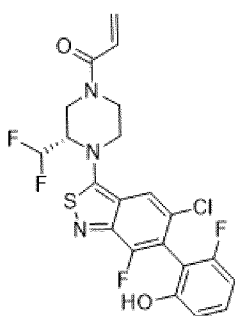
TFA/DCM

Стадия 1: 2-
амино-4-бром-3-
фторбензойная
кислота (Apollo
Scientific Ltd.,
Стокпорт,
Великобритания),

стадия 2: трет-
бутил-3-
(дифторметил) пипе-
разин-1-
карбоксилат
(Enamine, Киев,
Украина), **стадия**

7: (5-метил-1Н-
индазол-4-

2-9

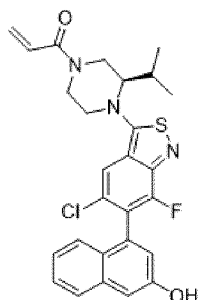


1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

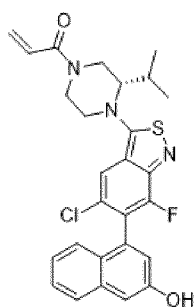
стадию 8-3
осуществля-
ли до
стадий 8-2

ил) бороновая
кислота
(Combi-Blocks,
Inc.), **стадия 8-**
1: TFA/DCM
Стадия 1: 2-
амино-4-бром-3-
фторбензойная
кислота (Apollo
Scientific Ltd.,
Стокпорт,
Великобритания),
стадия 2: трет-
бутил-3-
(дифторметил) пипе-
разин-1-
карбоксилат
(Enamine, Киев,
Украина), **стадия**
7: 2-фтор-6-
метокси-
фенилбороновая
кислота
(Accela ChemBio
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США),
стадия 8-1:

2-10



1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(2-пропанил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



(Ark Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

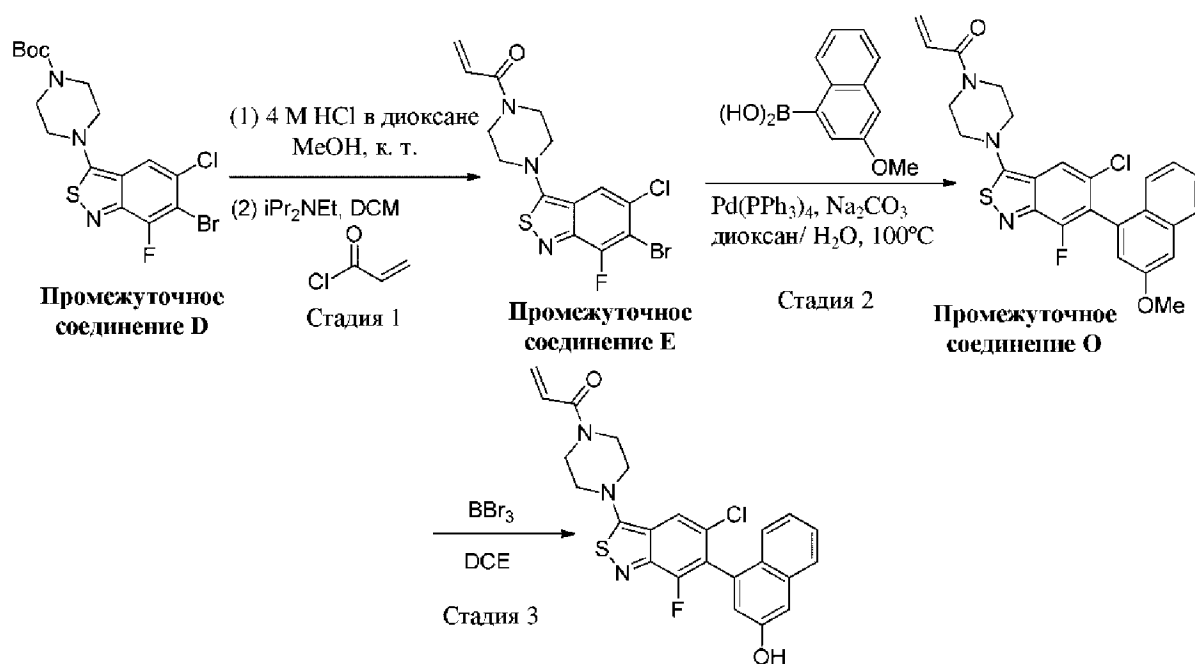
стадия 7: (3-метоксинафта-
лен-1-ил)бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

Способ 3

Пример 3-1: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-нафта-
лен-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



[0192]

Стадия

1:

1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. 0,2 М акрилоилхлорид в DCM (1,240 мл, 0,248 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору 6-бром-5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (**промежуточное соединение D**, 87 мг, 0,248 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,129 мл, 0,744 ммоль) в дихлорметане (2,3 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток подвергали воздействию ультразвука в MeOH (2 мл).

Суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением

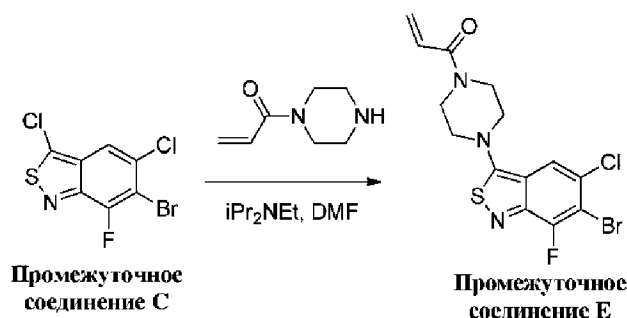
1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13 (1H, d, $J=1,56$ Гц), 6,84 (1H, dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,17 (1H, dd, $J=2,35, 16,63$ Гц), 5,66-5,82 (1H, m), 3,73-3,93 (4H, m), 3,55-3,67 (4H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,39 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 405,8 (M+H) $^+$.

[0193] Стадия 2: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение E). Смесь 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение D, 79 мг, 0,20 ммоль), (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновой кислоты (47,3 мг, 0,234 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (22,5 мг, 0,020 ммоль) и карбоната натрия (83 мг, 0,78 ммоль) в воде (0,500 мл) и 1,4-диоксане (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H) $^+$.

[0194] Стадия 3: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 0,664 мл, 0,664 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (64 мг, 0,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM:MeOH (10 мл). Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-

ил) проп-2-ен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90–10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J=8,41$ Гц), 7,43 (1H, ddd, $J=1,96, 6,11, 8,17$ Гц), 7,16–7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=2,35$ Гц), 6,87 (1H, dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,19 (1H, dd, $J=2,25, 16,73$ Гц), 5,77 (1H, dd, $J=2,25, 10,47$ Гц), 3,88 (4H, br d, $J=19,56$ Гц), 3,61–3,72 (4H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ – 123,78 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H) $^+$.

Альтернативный синтез промежуточного соединения E



[0195]

1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение E, альтернативный синтез). К раствору 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение C, 715 мг, 2,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5,6 мл) последовательно добавляли раствор 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-бис(2,2,2-трифторацетат) (961 мг, 2,61 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) в *N,N*-диметилформамиде (5,6 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (1,243 мл, 7,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем нагревали при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь добавляли к ледяной воде (10 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды. Собранное твердое вещество адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0–3% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

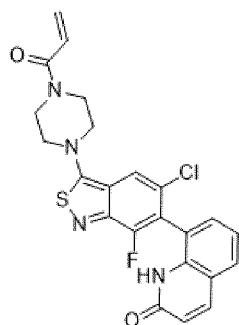
Таблица 3. Соединения от 3-2 до 3-24 получали согласно процедуре, описанной в способе 3, стадии 1–3, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая	Название	Изменения	Реагент

структура

в способе

3-2



8-(5-хлор-7-
фтор-3-(4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил)-
2,1-
бензотиазол-6-
ил)-2(1H)-
хинолинон

исключаетс

я стадия 3

Стадия 2: 8-

(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-

ил)хинолин-2(1H)-

он

(Chem Shuttle,

Хэйворд,

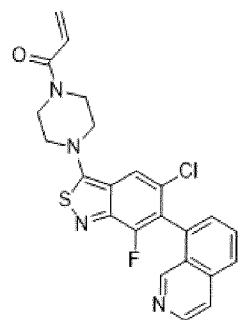
Калифорния, США),

S-Phos Pd G3,

водн. K₂CO₃, 1,4-

диоксан

3-3



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(8-
изохинолинил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

исключаетс

я стадия 3

Стадия 2: 8-

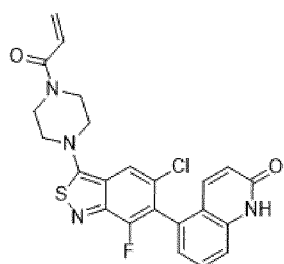
бороноизохинолин

(Frontier

Scientific, Inc.,

Логан, Юта, США)

3-4



5-(5-хлор-7-
фтор-3-(4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил)-
2,1-
бензотиазол-6-
ил)-2(1H)-
хинолинон

исключаетс

я стадия 3

Стадия 2: 5-

(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-

ил)хинолин-2(1h)-

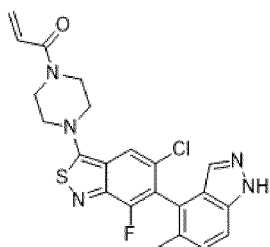
он

(Ark Pharm Inc.,

Арлингтон-Хайтс,

Иллинойс, США)

3-5



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(5-
метил-1H-
индазол-4-ил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-

исключаетс

я стадия 3

Стадия 2: 4-

бороно-5-метил-

1h-индазол

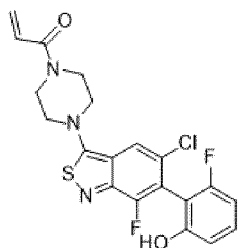
(Ark Pharm Inc.,

Арлингтон-Хайтс,

Иллинойс, США)

пропен-1-он

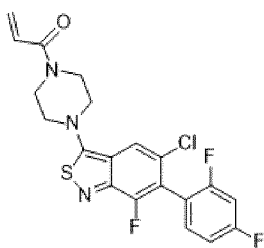
3-6



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(2-фтор-
6-
гидроксифенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: 2-фтор-
6-метокси-
фенилбороновая
кислота
(Accela ChemBio
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

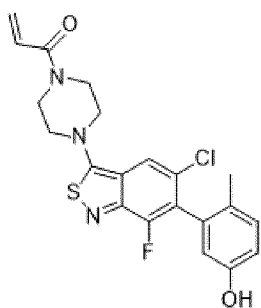
3-7



1-(4-(5-хлор-6-
(2,4-
дифторфенил)-7-
фтор-2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: (2,4-
дифторфенил)борон
овая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

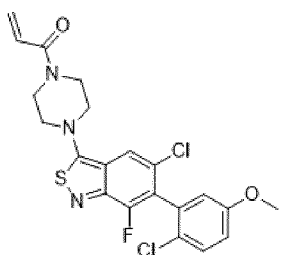
3-8



1-(4-(5-хлор-7-
фтор-6-(5-
гидрокси-2-
метилфенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: (5-
гидрокси-2-
метилфенил)борон
овая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

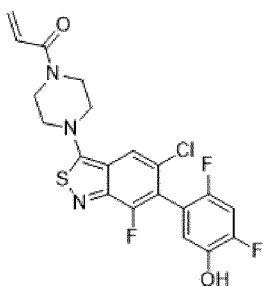
3-9



1-(4-(5-хлор-6-
(2-хлор-5-
метоксифенил)-
7-фтор-2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: 2-хлор-
5-
метоксифенилборон
овая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

3-10

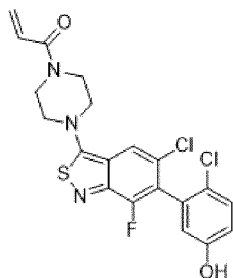


1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дифтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

-

Стадия 2: 1-бороновая кислота-2,4-дифтор-5-метокси-бензол (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-11

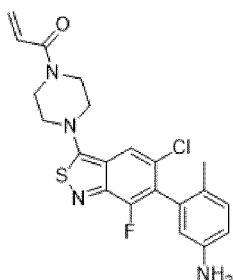


1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

-

Стадия 2: 2-хлор-5-метоксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-12

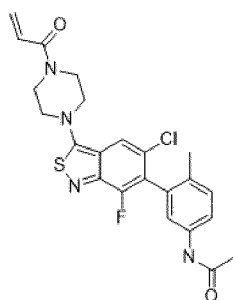


1-(4-(6-(5-амино-2-метилфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

исключается
я стадия 3

Стадия 2: (5-амино-2-метилфенил) бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-13

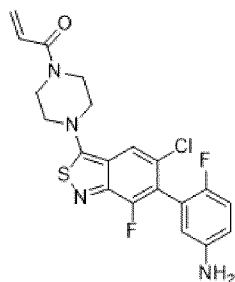


N-(3-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-4-метилфенил) ацетамид

исключается
я стадия 3

Стадия 2: [5-(ацетиламино)-2-метилфенил] бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

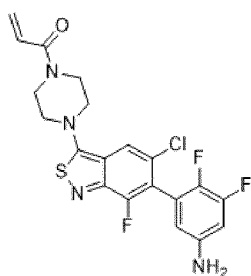
3-14



1-(4-(6-(5-
амино-2-
фторфенил)-5-
хлор-7-фтор-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: 2-фтор-
5-
аминофенилборонов
ая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

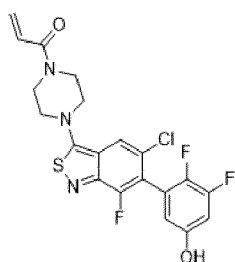
3-15



1-(4-(6-(5-
амино-2,3-
дифторфенил)-5-
хлор-7-фтор-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: 3-
бороно-4,5-
дифторанилин
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

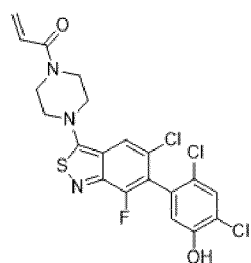
3-16



1-(4-(5-хлор-6-
(2,3-дифтор-5-
гидроксифенил)-
7-фтор-2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: 2,3-
дифтор-5-
метоксифенилборон
овая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

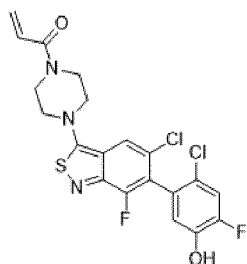
3-17



1-(4-(5-хлор-6-
(2,4-дихлор-5-
гидроксифенил)-
7-фтор-2,1-
бензотиазол-3-
ил)-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 2: (2,4-
дихлор-5-
метоксифенил) боро
новая кислота
(Combi-blocks
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США)

3-18

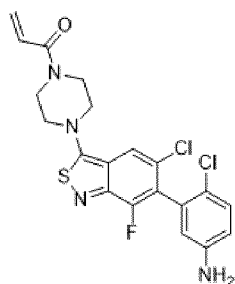


1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-4-фтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

-

Стадия 2: (2-хлор-4-фтор-5-метоксифенил) бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-19

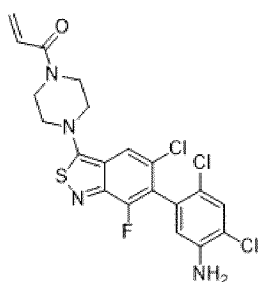


1-(4-(6-(5-амино-2-хлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

исключается
я стадия 3

Стадия 2: (5-амино-2-хлорфенил) бороновая кислота, гидрохлорид (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-20

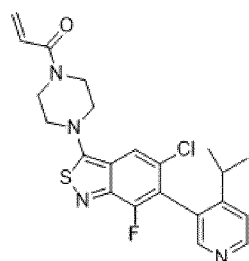


1-(4-(6-(5-амино-2,4-дихлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

-

Стадия 2: (5-амино-2,4-дихлорфенил) бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-21

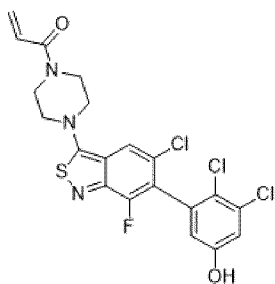


1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(4-(2-пропанил)-3-пиридинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

исключается
я стадия 3

Стадия 2: (4-изопропилпиридин-3-ил) бороновая кислота (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США)

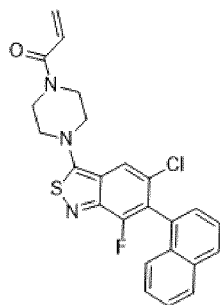
3-22



1-(4-(5-хлор-6-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

Стадия 2: 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Anisyn Inc., Каламазу, Мичиган, США)

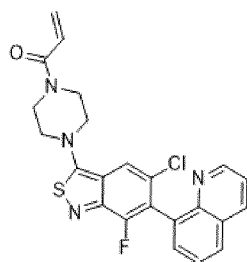
3-23



1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(нафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1-1: TFA/DCM, **стадия 2:** (1-нафталил)бороновая кислота, Cs_2CO_3 , 80°C

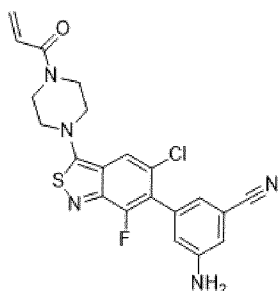
3-24



1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(хинолин-8-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1-1: TFA/DCM, **стадия 2:** 8-хинолинбороновая кислота (Frontier Scientific Inc., Логан, Юта, США), Cs_2CO_3 , 80°C

3-25



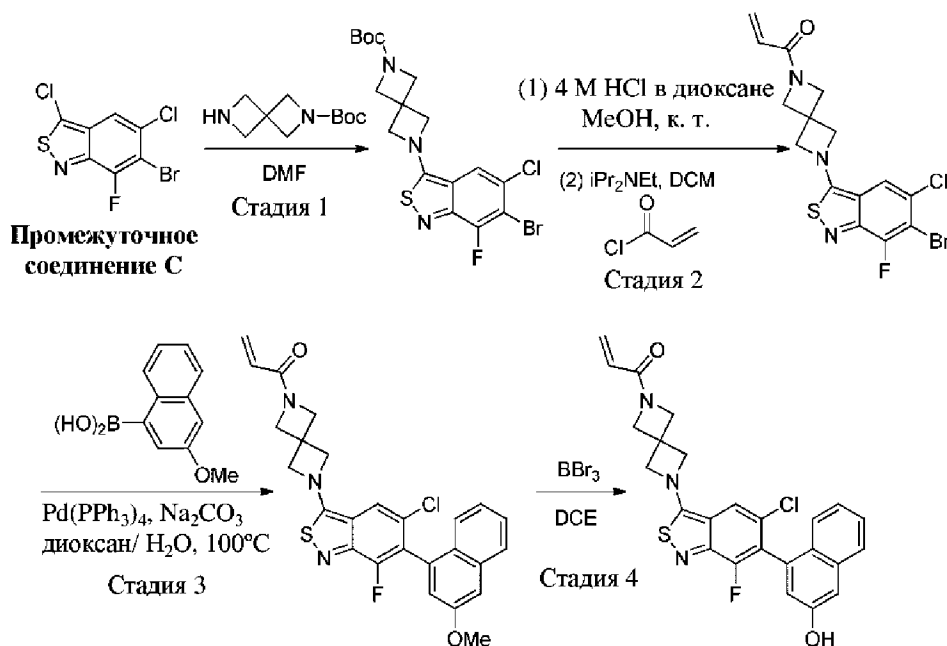
3-амино-5-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)бензонитрил

Стадия 1-1: TFA/DCM, **стадия 2:** (3-амино-5-цианофенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), S-Phos Pd G3, K_2CO_3 , 100°C

Способ 4

Пример 4-1: 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксиафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-

2-ен-1-он



[0196] Стадия 1: *трет*-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. Смесь 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение С, 169 мг, 0,562 ммоль) и 2-Вос-2,6-диазаспиро[3.3]гептана (212 мг, 1,07 ммоль, AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США) в DMF (3,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Добавляли ледяную воду (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением *трет*-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52–7,74 (1 H, m), 4,55 (4 H, s), 4,09 (4 H, s), 1,38 (9 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,55 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 464,0 (M+1).

[0197] Стадия 2: 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 5,0 мл, 20 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилату (249 мг, 0,538 ммоль) в метаноле (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с

получением 6-бром-5-хлор-7-фтор-3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензо[с]изотиазола: масса/заряд (ESI, +ve) 363,8 (M+1)⁺.

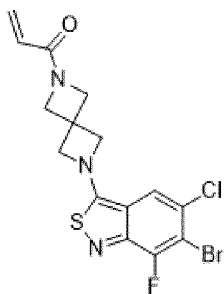
[0198] К данному материалу добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,281 мл, 1,61 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли акрилоилхлорид (0,2 М в DCM, 2,69 мл, 0,538 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографически (силикагель, 0-10% (3:1) EtOAc/EtOH в DCM) с получением 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (1 H, d, J=1,4 Гц), 6,25-6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, J=17,0, 2,3 Гц), 5,64-5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -113,54 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 418,0 (M+H)⁺.

[0199] Стадия 3: 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Смесь 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (102 мг, 0,245 ммоль), (3-метоксинафтален-1-ил)бороновой кислоты (59,3 мг, 0,294 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (28,3 мг, 0,024 ммоль) и карбоната натрия (104 мг, 0,979 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-5% MeOH в DCM). Очищенный материал подвергали воздействию ультразвука в MeOH и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93 (1 H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1 H, s), 7,45-7,57 (2 H, m), 7,23-7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, J=2,5 Гц), 6,27-6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, J=17,0, 2,2 Гц), 5,65-5,76 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -123,88

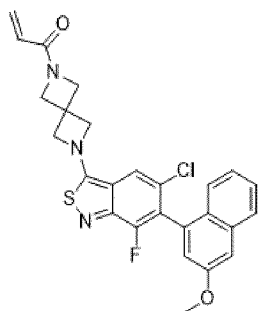
(1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 494,0 (M+H)⁺.

[0200] Стадия 4: 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 0,638 мл, 0,638 ммоль) добавляли к охлажденному льдом 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-ону (63 мг, 0,128 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM:MeOH (10 мл). Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-2% MeOH (с использованием 2 М аммиака) в DCM) обеспечивала получение 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,82-10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J=8,2 Гц), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, J=8,3, 4,0 Гц), 7,26 (1 H, d, J=2,3 Гц), 7,22 (2 H, d, J=3,7 Гц), 7,05 (1 H, d, J=2,3 Гц), 6,26-6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, J=16,8, 2,2 Гц), 5,66-5,72 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -123,98 (1F, s). масса/заряд (ESI, +ve) 480,0 (M+H)⁺.

Таблица 4. Соединения от 4-2 до 4-9 получали согласно процедуре, описанной в способе 4, стадии 1-4, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
4-2		1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-пропен-1-он	исключаются стадии 3 и 4	-

4-3

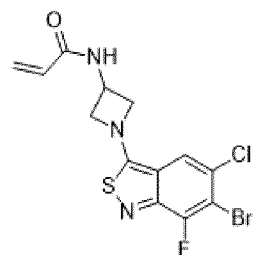


1-(6-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
метокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-2,6-
дiazаспиро[3.3]
гептан-2-ил)-2-
пропен-1-он

исключаетс
я стадия 4

-

4-4

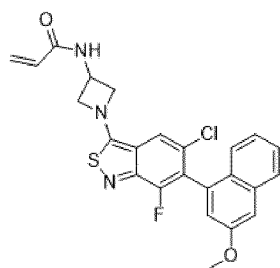


N-(1-(6-бром-5-
хлор-7-фтор-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
азетидинил)-2-
пропенамид

исключаютс
я стадии 3
и 4

Стадия 1: 3-N-
вос-амино-
азетидин, HCl-
соль
(Combi-blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США)

4-5

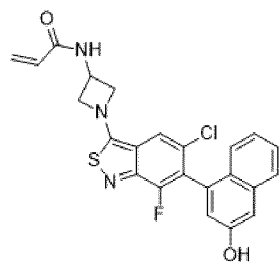


N-(1-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
метокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
азетидинил)-2-
пропенамид

исключаетс
я стадия 4

Стадия 1: 3-N-
вос-амино-
азетидин, HCl-
соль
(Combi-blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США)

4-6

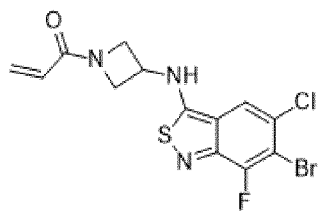


N-(1-(5-хлор-7-
фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
азетидинил)-2-
пропенамид

-

Стадия 1: 3-N-
вос-амино-
азетидин, HCl-
соль
(Combi-blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США)

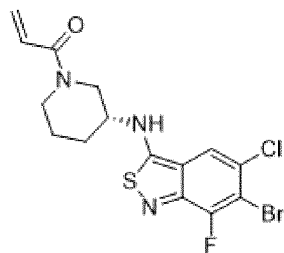
4-7



1-(3-((6-бром-
5-хлор-7-фтор-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)амино)-1-
азетидинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 1: 1-
вос-3-
исключаются
я стадии 3
(Alfa Aesar,
и 4
Хейвер Хилл,
Массачусетс,
США)

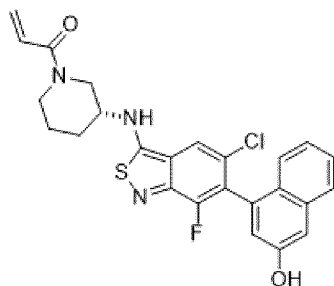
4-8



1-((3R)-3-((6-
бром-5-хлор-7-
фтор-2,1-
бензотиазол-3-
ил)амино)-1-
пиперидинил)-2-
пропен-1-он

Стадия 1: (R)-
трет-бутил-3-
аминопиперидин
исключаются
я стадии 3
(AstaTech,
и 4
Inc.,
Бристоль,
Пенсильвания,
США)

4-9

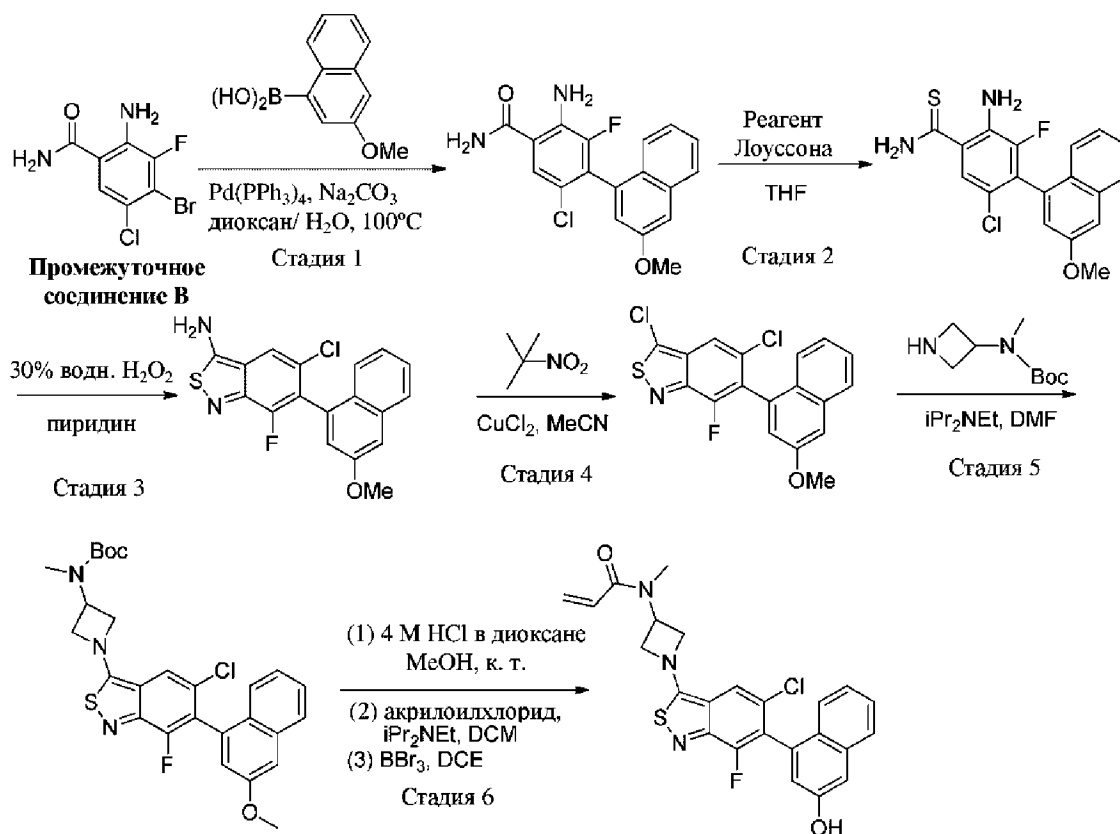


1-((3R)-3-((5-
хлор-7-фтор-6-
(3-
гидрокси-нафта-
н-1-
ил)бензо[с]изот
иазол-3-
ил)амино)пипери
дин-1-ил)проп-
2-ен-1-он

Стадия 1: (R)-
трет-бутил-3-
аминопиперидин
-1-карбоксилат
(AstaTech,
Inc.,
Бристоль,
Пенсильвания,
США)

Способ 5

Пример 5-1: *N*-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-*N*-метил-2-пропенамид



[0201] Стадия 1: 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил) бензамид. Смесь (3-метоксинафтален-1-ил) бороновой кислоты (2,04 г, 10,1 ммоль), 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамида (промежуточное соединение В (1,93 г, 7,20 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,832 г, 0,720 ммоль), карбоната натрия (1,2 мл, 28,8 ммоль) в воде (9,6 мл) и 1,4-диоксана (38,4 мл) нагревали при 90°C в течение 2 дней. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (30 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Раствор затем фильтровали и отфильтрованное вещество концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (5 мл) и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали с получением 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил) бензамида. Хроматографическая очистка концентрированного фильтрата (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение дополнительного 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил) бензамида. ¹H ЯМР

(400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,01–8,17 (m, 1H), 7,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43–7,55 (m, 3H), 7,23–7,34 (m, 2H), 7,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 345,0 (M+H)⁺.

[0202] Стадия 2: **2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензотиоамид**. К раствору 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензамида (2,11 г, 6,12 ммоль) в тетрагидрофуране (41 мл) добавляли реагент Лоуссона (1,49 мл, 3,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и последовательно промывали с помощью 2 М HCl (60 мл), насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (60 мл) и солевого раствора (60 мл). Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали воздействию ультразвука в DCM (5 мл), и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензотиоамида. Хроматографическая очистка фильтрата (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение дополнительного 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензотиоамида: масса/заряд (ESI, +ve) 361,0 (M+H)⁺.

[0203] Стадия 3: **5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин**. Раствор пероксида водорода (30% в воде, 2,2 мл, 21,3 ммоль) медленно добавляли к охлажденному льдом раствору 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензотиоамида (1,92 г, 5,33 ммоль) в пиридине (18 мл). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и ее перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (60 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, последовательно промывали с помощью воды и MeOH и высушивали под вакуумом с получением 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амина: ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,14 (s, 2H), 7,99–8,03 (m, 1H), 7,93 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48–7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,9$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376

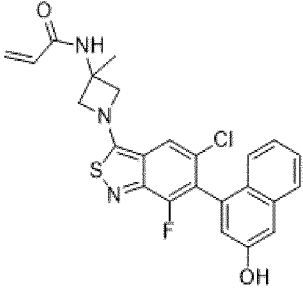
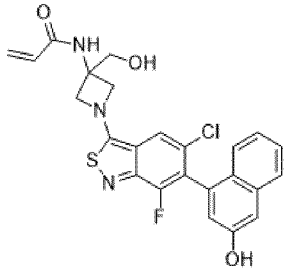
МГц, DMSO- d_6) δ -124,71 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 359,0 (M+H)⁺.

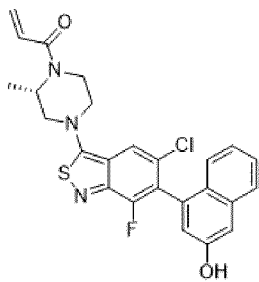
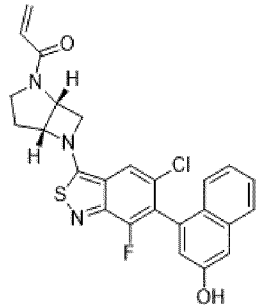
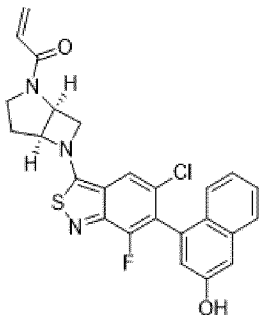
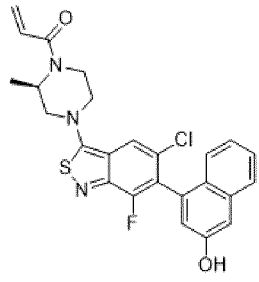
[0204] **Стадия 4: 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазол.** 5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазол-3-амин (1,55 г, 4,31 ммоль) добавляли порциями на протяжении 15 мин. к суспензии хлорида меди (II) (0,870 г, 6,47 ммоль) и трет-бутилнитрита (0,77 мл, 6,47 ммоль) в ацетонитриле (43 мл) при 65°C. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. и затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью ледяной воды (50 мл). Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом. Остаток подвергали воздействию ультразвука в DCM (10 мл) и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали под вакуумом с выделением непрореагировавшего 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазол-3-амин. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -122,17 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 378,0 (M+H)⁺.

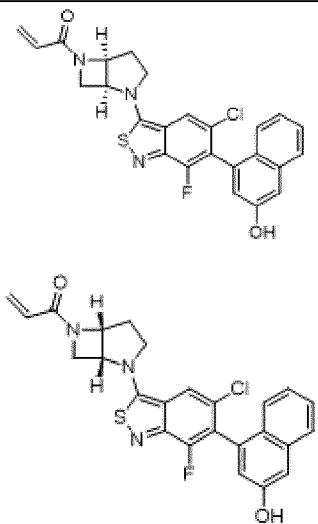
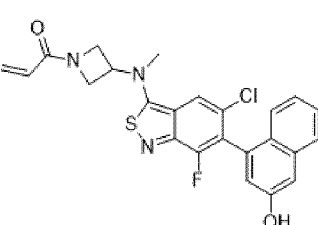
[0205] **Стадия 5: трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазол-3-ил) азетидин-3-ил) (метил) карбамат.** Смесь 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазола (100 мг, 0,264 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,793 ммоль) и 3-Вос-3-метиламиноазетидина (0,098 мл, 0,529 ммоль, Beta Pharma Scientific, Inc.) в DMF (1,3 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем добавляли ледяную воду (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Осажденное твердое вещество затем собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил) бензо [с] изотиазол-3-ил) азетидин-3-ил) (метил) карбамата: масса/заряд (ESI, +ve) 528,0 (M+H)⁺.

[0206] Стадия 6: *N*-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-*N*-метил-2-пропенамид. Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (131,1 мг, 0,248 ммоль) за три стадии в соответствии с процедурой, изложенной в способе 1, стадия 8: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89-10,10 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,2, 5,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1H), 6,10-6,23 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 5,37-5,59 (m, 1H), 4,63-4,74 (m, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,10 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H) $^+$.

Таблица 5. Соединения от 5-2 до 5-9 получали согласно процедуре, описанной в способе 5, стадии 1-6, выше следующим образом.

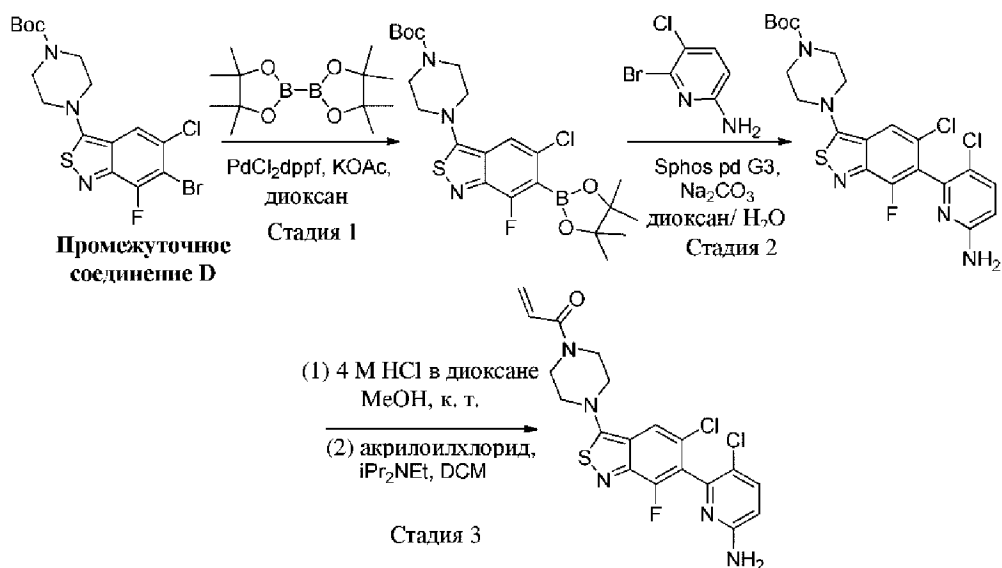
№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
5-2		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-3-азетидинил)-2-пропенамид	Стадия 5: 3-(Вос-амино)-3-метилазетидин гидрохлорид (Advanced ChemBlocks, Inc., Берлингем, Калифорния, США)
5-3		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	Стадия 5: трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-3-илкарбамат (Oakwood Products, Inc., Эстил, Южная

			Каролина, США)
5-4		1-((2 <i>S</i>)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 5: (<i>S</i>)-1- <i>N</i> -вос-2-метилпиперазин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
5-5		1-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)-2-пропен-1-он	Стадия 5: трет-бутил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)
5-6		1-((1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)-2-пропен-1-он	Стадия 5: трет-бутил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)
5-7		1-((2 <i>R</i>)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 5: (<i>R</i>)-1-вос-2-метилпиперазин (J&W Pharmed, LLC, Левитаун, Пенсильвания, США)

5-8		1-(<i>цис</i> -2-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-2-пропен-1-он	Стадия 5: 1-(2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)
5-9		1-(3-((5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)(метил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Стадия 5: 1-азетидинкарбоновая кислота, 3-(метиламино)-, 1,1-диметилэтиловый сложный эфир

Способ 6

Пример 6-1: 1-(4-(6-(6-амино-3-хлор-2-пиридинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0207] **Стадия 1:** *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь *трет*-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата

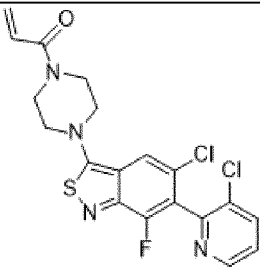
(промежуточное соединение D, 1,10 г, 2,45 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,86 г, 7,34 ммоль), ацетата калия (0,61 мл, 9,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,537 г, 0,734 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) нагревали при 100°C в течение 40 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 3,59 (br d, J=4,7 Гц, 4H), 3,44-3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,15 (s, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -125,11 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)⁺.

[0208] **Стадия 2: *трет*-бутил-4-(6-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.** Смесь *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (99,5 мг, 0,200 ммоль), SPhos Pd G3 (17,3 мг, 0,020 ммоль), 6-бром-5-хлорпиридин-2-амин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США, 124 мг, 0,6 ммоль), карбоната натрия (85 мг, 0,80 ммоль) в воде (0,25 мл) и 1,2-DCE (0,75 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) с получением *трет*-бутил-4-(6-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)⁺.

[0209] **Стадия 3: 1-(4-(6-(6-амино-3-хлор-2-пиридинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-4-(6-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (31,6 мг, 0,063 ммоль) за две стадии в соответствии с процедурой, изложенной в способе 1, стадия 8: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97-8,10 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, J=16,8, 2,3 Гц, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,86 (br d, J=19,9 Гц, 4H), 3,63 (br d, J=1,0 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -126,04 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve)

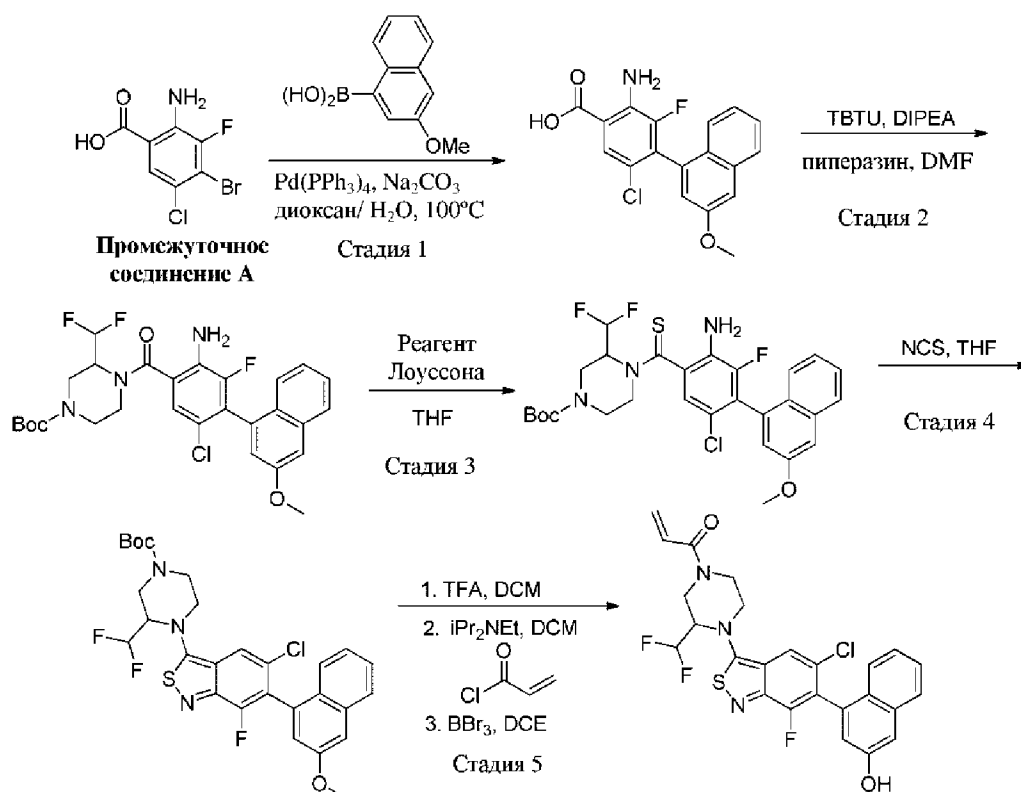
452,0 (M+H)⁺.

Таблица 6. Соединение 6-2 получали согласно процедуре, описанной в способе 6, стадии 1-3, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
6-2		1-(4-(5-хлор-6-(3-хлор-2-пиридирил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 2: 2-бром-3-хлорпиридин

Способ 7

Пример 7-1: 1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он | 1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0210] Стадия 1: 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил) бензойная кислота. Получали из промежуточного соединения A с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадия 7: масса/заряд (ESI,

+ve) 346,0 (M+H)⁺.

[0211] **Стадия 2: трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.** Смесь 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензойной кислоты (0,150 г, 0,434 ммоль), TBUTU (0,188 г, 0,586 ммоль), трет-бутил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,123 г, 0,521 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,302 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь затем промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и водный промывочный раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-40% EtOAc/гептан) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 586 (M+Na)⁺.

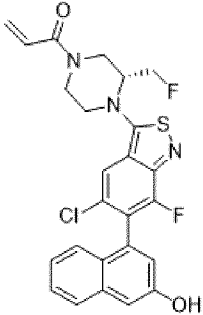
[0212] **Стадия 3: трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.** Реагент Лоуссона (0,041 мл, 0,10 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,095 г, 0,168 ммоль) в THF (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 602,2 (M+Na)⁺.

[0213] **Стадия 4: трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.** NBS (0,022 г, 0,17 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаден-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата в THF (7 мл) и полученную

смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали с помощью 10% тиосульфата натрия. Водный промывочный раствор экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои затем концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил) бензо[с]изотиазол-3-ил)-3-(диформетил) пиперазин-1-карбоксилата: *масса/заряд* (ESI, +ve) 578,2 (M+H)⁺.

[0214] Стадия 5: 1-((3*R*)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(диформетил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он | 1-((3*S*)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(диформетил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадии 8: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, *J*=2,2 Гц, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H) 7,43 (br t, *J*=7,0 Гц, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, *J*=5,8, 2,2 Гц, 1 H) 6,78-6,91 (m, 1 H) 6,27-6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, *J*=16,6, 2,0 Гц, 1 H) 5,76-5,84 (m, 1 H) 4,73-4,87 (m, 1 H) 4,19-4,72 (m, 2 H) 3,55-3,90 (m, 3 H) 3,36-3,47 (m, 1 H). *масса/заряд* (ESI, +ve) 518,0 (M+H)⁺.

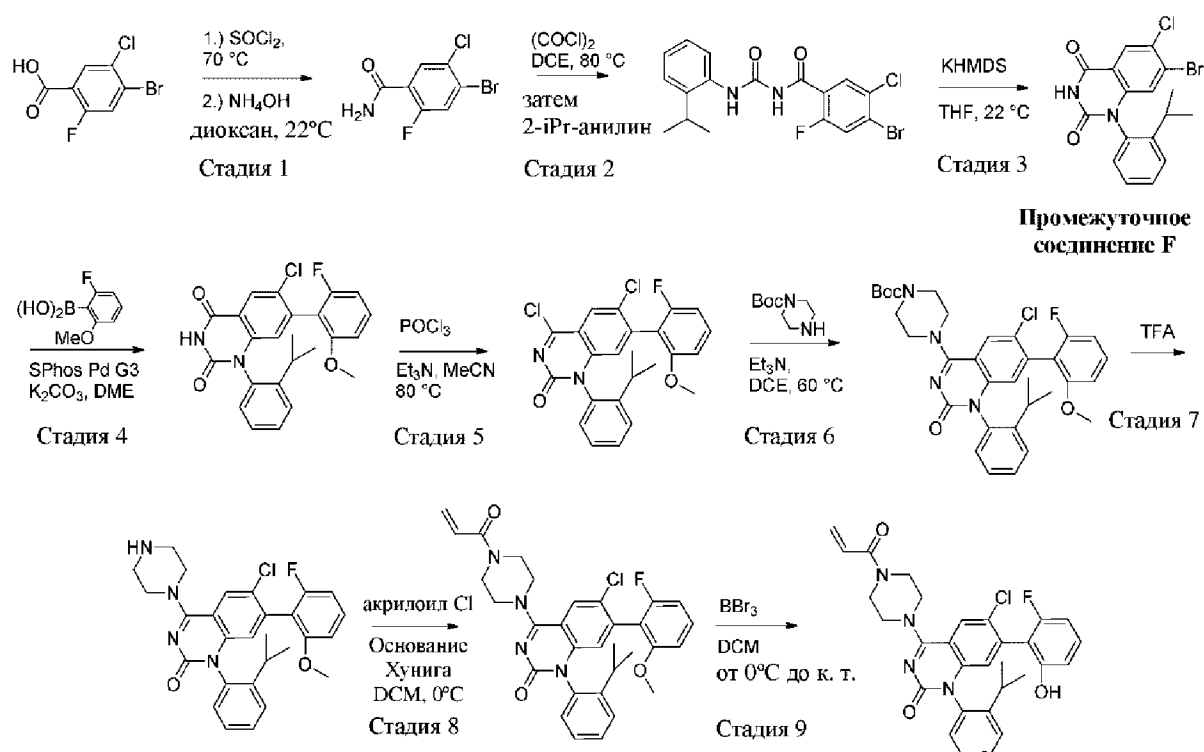
Таблица 7. Соединения 7-2 и 7-3 получали согласно процедуре, описанной в способе 7, стадии 1-5, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
7-2		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(фторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 2: <i>трет</i> -бутиловый сложный эфир 3-фторметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)

7-3	 	метил-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоксилат	Стадия 2: метиловый сложный эфир 4-вос-пиперазин-2-карбоновой кислоты (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

Способ 8

Пример 8-1: 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон



[0215] **Стадия 1: 4-бром-5-хлор-2-фторбензамид.** Смесь 4-бром-5-хлор-2-фторбензойной кислоты (23,3 г, 92 ммоль) в тионилхлориде (67 мл, 0,92 моль) перемешивали при 70°C с использованием обратного холодильника в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток поглощали в 1,4-диоксане (200 мл), обрабатывали с помощью гидроксида аммония (30% водный, 82 мл, 0,64 моль) и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-5-хлор-2-фторбензамида: масса/заряд (ESI, +ve) 251,8 (M+H)⁺.

[0216] **Стадия 2: 4-бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил) карбамоил) бензамид.** Смесь 4-бром-5-хлор-2-фторбензамида (5,90 г, 23,4 ммоль) и оксалилхлорида (1 М в DCM; 12,9 мл, 25,7 ммоль) в DCE (100 мл) перемешивали с использованием обратного холодильника при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и добавляли 2-изопропиланилин (6,62 мл, 46,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., затем охлаждали до 0°C. Осажденное твердое вещество удаляли посредством фильтрации и собранный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил) карбамоил) бензамида: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (br. s., 1H) 10,31 (s, 1H) 7,97-8,05 (m, 2H) 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7,32-7,38 (m, 1H) 7,14-7,25 (m, 2H) 3,11 (spt, J=6,8 Гц, 1H) 1,24 (d, J=6,8 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -113,6 (s, 1 F). масса/заряд (ESI, +ve) 412,7 и 414,6 (M+H)⁺.

[0217] **Стадия 3: 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил) хиназолин-2,4 (1H,3H)-дион (промежуточное соединение F).** KHMDS (1 М в THF, 8,30 мл, 8,30 ммоль) добавляли к смеси 4-бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил) карбамоил) бензамида (1,56 г, 3,77 ммоль) в THF (19 мл) при -20°C и обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. на протяжении 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 × 100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Остаток суспендировали в DCM (5 мл), подвергали воздействию ультразвука, собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом с получением 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (br. s., 1H) 8,29 (s, 1H) 7,55–7,59 (m, 2H) 7,39–7,44 (m, 1H) 7,16 (d, $J=7,8$ Гц, 1H) 6,75 (s, 1H) 2,59–2,77 (m, 1H) 1,17–1,24 (m, 3H) 1,11 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 392,9 и 395,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0218] Стадия 4: 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение F, 1,17 г, 2,96 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (2,02 г, 11,9 ммоль), SPhos Pd G3 (0,128 г, 0,148 ммоль) и карбоната калия (2 М в воде, 4,45 мл, 8,90 ммоль) в DME (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (3 $\times$ 100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (d, $J=1,2$ Гц, 1H) 8,11 (d, $J=3,3$ Гц, 1H) 7,53–7,59 (m, 1H) 7,48 (tt, $J=7,0$, 2,2 Гц, 1H) 7,38–7,44 (m, 1H) 7,32–7,37 (m, 2H) 6,93 (dd, $J=8,4$, 4,3 Гц, 1H) 6,86 (t, $J=8,7$ Гц, 1H) 6,15 (s, 1H) 3,66 (d, $J=30$ Гц, 3H) 2,73 (dq, $J=14,2$, 7,0 Гц, 1H) 1,11 (t, $J=7,1$ Гц, 3H) 1,03 (dd, $J=12,7$, 6,8 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,8 (s, 1F) -115,2 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 439,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0219] Стадия 5: 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. К раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (0,395 г, 0,900 ммоль) и Et_3N (0,753 мл, 5,40 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,503 мл, 5,40 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением

4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 457,1 (M+H)⁺.

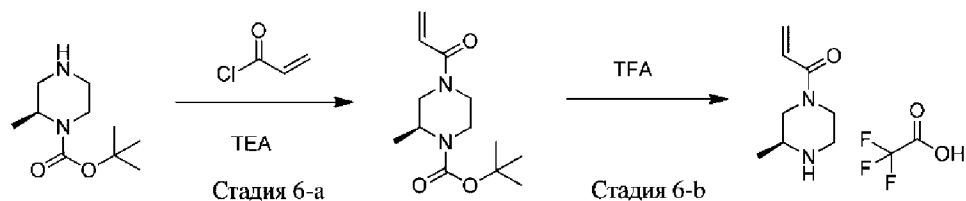
[0220] Альтернативная процедура для стадии 5 (применяется, как указано в таблице ниже). К перемешиваемой смеси продукта со стадии 4 (1,0 эквив.), триэтиламина (18,0 эквив.) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (12 эквив.) в ацетонитриле (0,07 M) добавляли оксихлорид фосфора (6,0 эквив.) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь затем медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (100 мл) при 10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин. перед экстрагированием с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения в виде бензотриазольного аддукта, которое применяли непосредственно на стадии 6.

[0221] **Стадия 6: трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.** Раствор 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (полученный согласно способу 8, стадии 5), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,335 г, 1,80 ммоль) и Et₃N (0,753 мл, 5,40 ммоль) в DCE (9 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (3 × 75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-60% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 607,3 (M+H)⁺.

[0222] **Примечание:** если применяли (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат, его синтезировали следующим образом.

[0223] (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-

трифторацетат



[0224] Стадия 6-а: **(S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат**. Акрилоилхлорид (1,34 мл, 16,5 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-вос-2-метил-пиперазина (3,00 г, 15,0 ммоль, Вос Sciences, Ширли, Нью-Йорк) в THF (30,0 мл) при -10°C и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин. Затем медленно добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 15 мин., затем обеспечивали ее нагревание до к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и органические слои затем объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,72–6,85 (m, 1H) 6,10–6,18 (m, 1H) 5,68–5,76 (m, 1H) 4,08–4,32 (m, 2H) 3,68–4,03 (m, 2H) 2,86–3,14 (m, 2H) 2,66–2,80 (m, 1H) 1,38–1,43 (s, 9H) 0,96–1,04 (m, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 277,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0225] Стадия 6-б: **(S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат**. Смесь (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,21 г, 12,62 ммоль) и TFA (4,7 мл, 63,1 ммоль) в DCM (16 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетата: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70–8,99 (m, 1H) 6,74–6,91 (m, 1H) 6,12–6,26 (m, 1H) 5,70–5,84 (m, 1H) 4,25–4,44 (m, 1H) 4,07–4,25 (m, 1H) 3,49–3,53 (m, 1H) 3,22–3,32 (m, 2H) 2,92–3,08 (m, 2H) 1,14–1,29 (m, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 155,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0226] Стадия 7: **6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-он**. Раствор

трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилата (0,594 г, 0,978 ммоль) в TFA (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил) хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 507,2 (M+H)⁺.

[0227] Стадия 8: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил) хиназолин-2(1H)-он. К охлажденному льдом раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил) хиназолин-2(1H)-она и DIPEA (0,85 мл, 4,9 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,079 мл, 0,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (3 × 75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, подвергали декантации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил) хиназолин-2(1H)-она: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (d, J=1,2 Гц, 1H) 7,41-7,54 (m, 2H) 7,29-7,37 (m, 2H) 7,14 (dt, J=7,8, 1,7 Гц, 1H) 6,70-6,79 (m, 2H) 6,58-6,68 (m, 1H) 6,50 (d, J=7,4 Гц, 1H) 6,39 (dd, J=16,8, 1,8 Гц, 1H) 5,75-5,84 (m, 1H) 3,79-4,06 (m, 8H) 3,75 (s, 2H) 3,66 (s, 1H) 2,69 (tt, J=13,4, 6,8 Гц, 1H) 1,20-1,24 (m, 3H) 1,07 (dd, J=6,8, 3,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -113,05 (s, 1F) -113,55 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 561,2 (M+H)⁺.

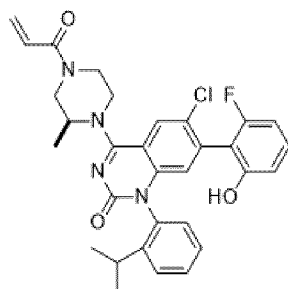
[0228] Стадия 9: 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил) фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона. BBr₃ (1 M в DCE, 3,3 мл, 3,3 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил) хиназолин-2(1H)-она (0,372 г, 0,663 ммоль) в DCE (1,7 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин., затем обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали при к. т. в течение 2 ч.

Насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (3 × 100 мл). Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–100% (3:1) EtOAc – EtOH в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,06 (br. d., $J=15,1$ Гц, 1H) 8,03 (d, $J=1,2$ Гц, 1H) 7,51–7,56 (m, 1H) 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H) 7,33 (tdd, $J=7,5, 7,5, 3,8, 1,4$ Гц, 1H) 7,14–7,25 (m, 2H) 6,84 (dd, $J=16,8, 10,4$ Гц, 1H) 6,62–6,74 (m, 2H) 6,14–6,26 (m, 2H) 5,71–5,78 (m, 1H) 3,71–3,99 (m, 8H) 2,52–2,59 (m, 1H) 1,02–1,12 (m, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,6 (s, 1F) -114,8 (s, 1F). масса/заряд (ESI, +ve) 547,1 (M+H) $^+$.

Таблица 8. Соединения от 8-2 до 8-6 получали согласно процедуре, описанной в способе 8, стадии 1-9, выше следующим образом.

№ при м.	Химическая структура	Название	Изменен ия в способе	Исходны й материа л	Реагенты
8-2		6-хлор-7-(2- фтор-6- гидроксифенил)-1-(2-(2- пропанил)фенил)-4-(4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)п иридо[2,3- d]пиримидин- 2(1H)-он	исключа ются стадии 7 и 8	2,5,6- трихлор никотин овая кислота	Стадия 4: карбонат натрия Стадия 6: 1- (пиперазин- 1-ил)проп-2- ен-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)

8-3



6-хлор-7-(2-
фтор-6-
гидроксифенил
)-4-((2*S*)-2-
метил-4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) -
1-(2-(2-
пропанил)фени
л)-2(1*H*)-
хиназолинон

-

4-бром-
5-хлор-
2-
фторбен
зойная
кислота

Стадия 6:

(*S*)-трет-
бутил-3-
метилпипераз
ин-1-
карбоксилат
(CNH
Technologies
, Inc.,
Вобурн,
Массачусетс)

Стадия 2:

2,6-
диэтиланилин

, стадия 5:

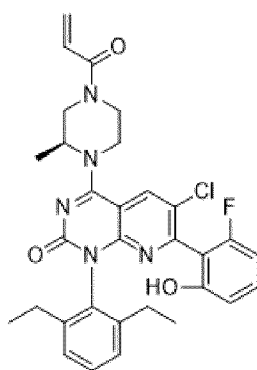
бензотриазол

, стадия 6:

2,5,6-
трихлор
никотин
овая
кислота
(*S*)-1-(3-
метилпипераз
ин-1-
ил) проп-2-
ен-1-он-
2,2,2-
трифторацета
т (см.
примечание о
стадии 6 для
синтеза)

исключа
ются
стадии
7 и 8

8-4

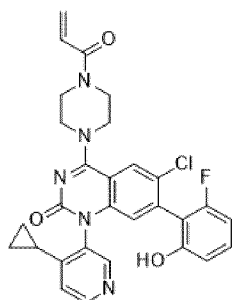


6-хлор-1-
(2,6-
диэтилфенил) -
7-(2-фтор-6-
гидроксифенил
)-4-((2*S*)-2-
метил-4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) п
иридо[2,3-
d]пиримидин-
2(1*H*)-он

исключа
ются
стадии
7 и 8

2,5,6-
трихлор
никотин
овая
кислота
(*S*)-1-(3-
метилпипераз
ин-1-
ил) проп-2-
ен-1-он-
2,2,2-
трифторацета
т (см.
примечание о
стадии 6 для
синтеза)

8-5



6-хлор-1-(4-
циклопропил-
3-пиридирил) -
7-(2-фтор-6-
гидроксифенил
)-4-(4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) -
2(1*H*)-
хиназолинон

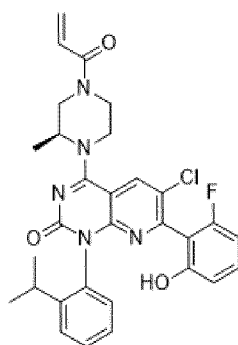
-

4-бром-
5-хлор-
2-
фторбен
зойная
кислота

Стадия 2: 4-
циклопропилп

иридин-3-
амин (Combi-
Phos
Catalysts
Inc.,
Трентон,
Нью-Джерси,
США), 1,4-

8-6



6-хлор-7-(2-
фтор-6-
гидроксифенил
)-4-((2*S*)-2-
метил-4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил)-
1-(2-(2-
пропанил)фени
л)пиридо[2,3-
d]пиримидин-
2(1*H*)-он

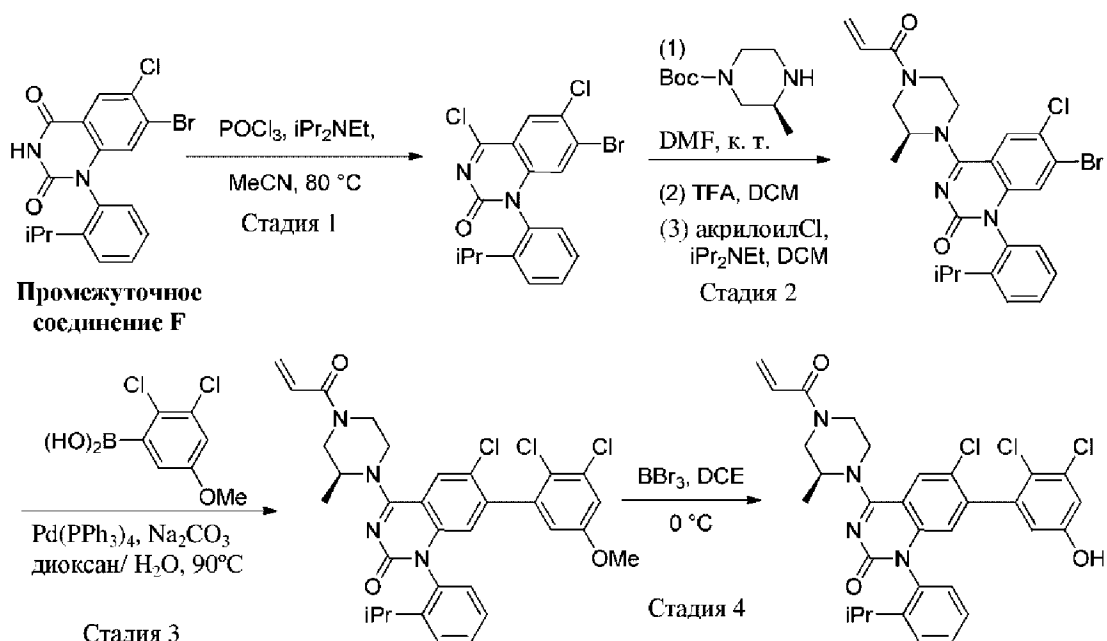
исключа
ются
стадии
7 и 8

2,5,6-
трихлор
никотин
овая
кислота

диоксан/вода
, 100 °C
Стадия 4:
карбонат
натрия
Стадия 6:
(*S*)-1-(3-
метилпипераз
ин-1-
ил)проп-2-
ен-1-он-
2,2,2-
трифторацета
т (см.
примечание о
стадии 6 для
синтеза)

Способ 9

Пример 9-1: 6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1*H*)-хиназолин-он



[0229]

Стадия

1:

7-бром-4,6-дихлор-1-(2-

изопропилфенил)хиназолин-2(1*H*)-он. К смеси 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (промежуточное соединение F, 470 мг, 1,194 ммоль) и DIPEA (0,623 мл, 3,58

ммоль) в ацетонитриле (11,4 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,915 мл, 5,97 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч., затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом с получением 7-бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 413,0 (M+H)⁺.

[0230] Стадия 2: (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. Смесь 7-бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (492 мг, 1,19 ммоль), (S)-4-N-вос-2-метилпиперазина (478 мг, 2,39 ммоль) и DIPEA (0,623 мл, 3,58 ммоль) в DMF (2,3 мл) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли ледяную воду (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением (S)-трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 577,1 (M+H)⁺.

[0231] TFA (2,0 мл, 26,8 ммоль) добавляли в раствор (S)-трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (297 мг, 0,516 ммоль) в DCM (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Концентрирование полученной смеси под вакуумом обеспечивало получение (S)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 477,0 (M+H)⁺.

[0232] Акрилоилхлорид (0,258 М в DCM, 4,0 мл, 1,031 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси (S)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она и DIPEA (0,269 мл, 1,547 ммоль) в DCM (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Концентрирование под вакуумом с последующей хроматографической очисткой остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивало получение (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91-8,08 (m, 1H), 7,49-7,67 (m, 2H), 7,41 (br d,

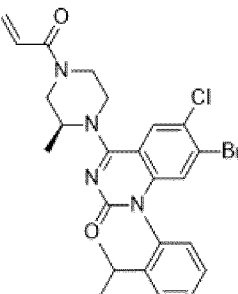
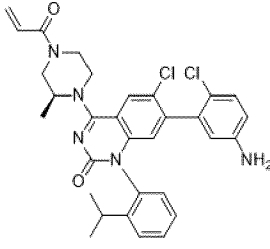
$J=5,8$ Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,76–6,98 (m, 1H), 6,52–6,67 (m, 1H), 6,09–6,29 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,61–4,96 (m, 1H), 4,23–4,48 (m, 1H), 3,93–4,21 (m, 2H), 3,50–3,77 (m, 1H), 3,33–3,49 (m, 1H), 3,23–3,28 (m, 1H), 2,94–3,24 (m, 1H), 1,27 (br d, $J=9,3$ Гц, 6H), 1,09 (br s, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 531,1 (M+H)⁺.

[0233] Стадия 3: **(S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он**. Смесь (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (120 мг, 0,226 ммоль), 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (82 мг, 0,272 ммоль), Na₂CO₃ (96 мг, 0,906 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (26,2 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, 0–100% (3:1) EtOAc–EtOH в гептане) с получением (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 627,0 (M+H)⁺.

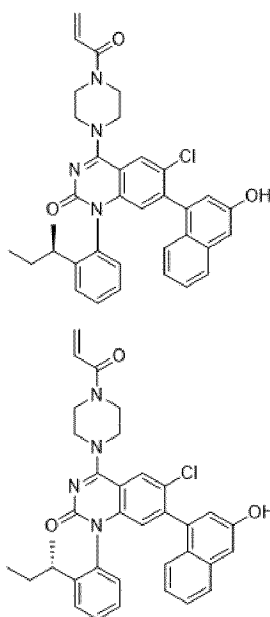
[0234] Стадия 4: **6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон**. BBr₃ (1 M в гексанах, 0,32 мл, 0,320 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (40 мг, 0,064 ммоль) и DCE (1,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM/MeOH (5 мл). Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0–10% MeOH в DCM) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинона: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (br d, $J=17,0$ Гц, 1H), 7,86–8,11 (m, 1H), 7,50–7,63 (m, 1H), 7,47 (br t, $J=6,0$ Гц,

1H), 7,36 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15–7,26 (m, 1H), 7,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,78–6,96 (m, 1H), 6,44–6,58 (m, 1H), 6,11–6,29 (m, 2H), 5,71–5,82 (m, 1H), 4,68–4,98 (m, 1H), 3,96–4,52 (m, 3H), 3,52–3,85 (m, 2H), 3,34–3,51 (m, 1H), 2,95–3,26 (m, 1H), 1,27–1,41 (m, 3H), 0,95–1,13 (m, 6H). масса/заряд (ESI, +ve) 611,0 (M+H)⁺.

Таблица 9. Соединения от 9–2 до 9–14 получали согласно процедуре, описанной в способе 9, стадии 1–4, выше следующим образом.

№ прим	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Исходный материал	Реагент
9–2		7-бром-6-хлор-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	исключаются стадии 3 и 4	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хин азолин-2,4(1H,3H)-дион	–
9–3		7-(5-амино-2-хлорфенил)-6-хлор-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	исключается стадия 4	7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хин азолин-2,4(1H,3H)-дион	Стадия 3: (5-амино-2-хлорфенил)бороновая кислота, гидрохлорид (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

9-4

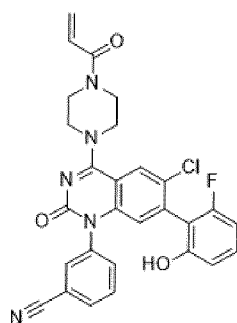


1-(2-(2-
бутанил)фенил
)-6-хлор-7-
(3-гидрокси-
1-
нафталенил)-
4-(4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил)-
2(1H)-
хиназолинон

SM
получал 7-бром-1-
и в (2-(втор-
соответс бутил)фен
ствии ил)-6-
со хлорхиназ
олин-
способо
м 8, 2,4(1H,3H
стадии)-дион
1-3

Способ 8,
стадия 2:
(2-втор-
бутилфенил)
амин (Key
Organics
Inc.,
Бедфорд,
Массачусетс
, США),
стадия 2:
1-вос-
пиперазин,
стадия 3:
(3-
метоксинафт
ален-1-
ил) боронова
я кислота
(Ark Pharm
Inc.,
Арлингтон-
Хайтс,
Иллинойс,
США), SPhos
Pd G3,
K₂CO₃, 1,4-
диоксан/вод
а, 100°C

9-5



3-(6-хлор-7-
(2-фтор-6-
гидроксифенил
)-2-оксо-4-
(4-(2-
пропеноил)-1-

SM
получал 3-(7-
и в бром-6-
соответс хлор-2,4-
ствии диоксо-
со 3,4-
дигидрохи

Способ 8,
стадия 2:
3-
аминобензон
итрил
(Frontier

пиперазинил) – способ назолин- Scientific
 1 (2H) – м 8, 1 (2H) – Services,
 хиназолинил) б стадии ил) бензон Inc.,
 ензонитрил 1–3 итрил Ньюарк,
 Делавер,
 США),

стадия 2:

1-бос-
 пиперазин,
стадия 3:
 2-фтор-6-
 гидроксифен
 илбороновая

кислота

(Combi-

blocks

Inc., Сан-

Диего,

Калифорния,

США), SPhos

Pd G3,

K₂CO₃, 1,4-

диоксан/вод

а, 100°C

Способ 8,**стадия 2:**

3-

циклопропил

пиридин-4-

амин

(Combi-Phos

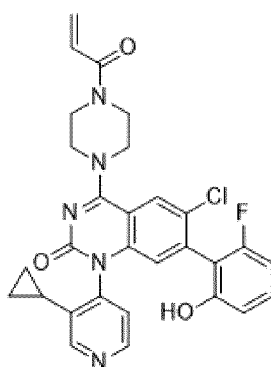
Catalysts

Inc.,

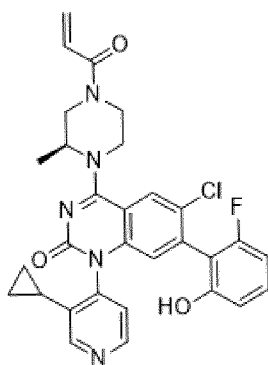
Трентон,

Нью-Джерси,

9-6



6-хлор-1-(3- SM 7-бром-6-
 циклопропил- получал хлор-1-
 4-пиридинил) – и в (3-
 7-(2-фтор-6- соответ циклопроп
 гидроксифенил ствии илпиридин
)-4-(4-(2- со -4-
 пропеноил) –1- способ ил) хиназо
 пиперазинил) – м 8, лин-
 2 (1H) – стадии 2, 4 (1H, 3H
 хиназолинон 1–3)-дион

9-7-
2

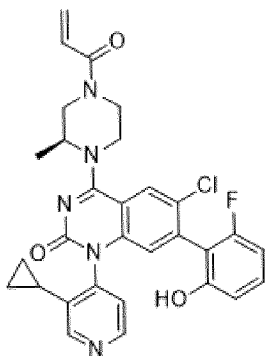
6-хлор-1-(3-
циклопропил-
4-пиридинил) -
7-(2-фтор-6-
гидроксифенил
) - 4 - ((2*S*)-2-
метил-4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) -
2 (1H) -
хиназолинон
[2-й
элюируемый
изомер]

SM
получал
и в
(3-
амин
(Combi-Phos
Catalysts
Inc.,
Трентон,
Нью-Джерси,
США),
стадия 3:
2-фтор-6-
гидроксифен
илбороновая

7-бром-6- циклопропил
хлор-1- пиридин-4-
(3- амин
циклопроп (Combi-Phos
илпиридин Catalysts
-4- Inc.,
ил) хиназо Трентон,
лин- Нью-Джерси,
2, 4 (1H, 3H США),
) - дион **стадия 3:**

США),
стадия 2:1-
вос-
пиперазин,
стадия 3:
2-фтор-6-
гидроксифен
илбороновая
кислота
(Combi-
blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США), SPhos
Pd G3,
K₂CO₃, 1,4-
диоксан/вод
а, 100°C
Способ 8,
стадия 2:
3-

9-7-
1



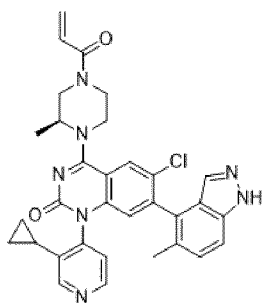
6-хлор-1-(3-
циклопропил-
4-пиридирил) -
7-(2-фтор-6-
гидроксифенил
) -4-((2*S*)-2-
метил-4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) -
2(1*H*) -
хиназолинон
[1-й
элюируемый
изомер]

SM 7-бром-6-
получал хлор-1-
и в (3-
соответ циклопроп
ствии илпиридин
со -4-
способо ил) хиназо
м 8, лин-
стадии 2,4(1*H*,3*H*
1-3)-дион

7-бром-6-
хлор-1-
(3-
циклопроп
илпиридин
-4-
ил) хиназо
лин-
2,4(1*H*,3*H*
)-дион

кислота
(Combi-
blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США), SPhos
Pd G3,
K₂CO₃, 1,4-
диоксан/вод
а, 100°C
Способ 8,
стадия 2:
3-
циклопропил
пиридин-4-
амин
(Combi-Phos
Catalysts
Inc.,
Трентон,
Нью-Джерси,
США),
стадия 3:
2-фтор-6-
гидроксифен
илбороновая
кислота
(Combi-
blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США), SPhos
Pd G3,

9-9



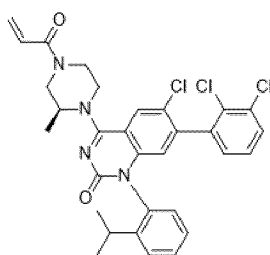
6-хлор-1-(3-
циклопропил-
4-пиридинил) -
7-(5-метил-
1H-индазол-4-
ил) -4-((2*S*) -
2-метил-4-(2-
пропеноил) -1-
пиперазинил) -
2(1H) -
хиназолинон

SM
получал
и в
соответ
ствии
со
**способо
м 8,
стадии
1-3,исключа
я
стадию
4**

7-бром-6-
хлор-1-
(3-
циклопроп
ил) пиридин
-4-
лин-
2,4(1H,3H
) -дион

K_2CO_3 , 1,4-
диоксан/вод
а, 100°C
**Способ 8,
стадия 2:**
3-
циклопропил
пиридин-4-
амин
(Combi-Phos
Catalysts
Inc.,
Трентон,
Нью-Джерси,
США) ,
стадия 3:
4-бороно-5-
метил-1h-
индазол
(Ark-Pharm
Inc.) ,
SPhos Pd
G3, K_2CO_3 ,
1,4-
диоксан/вод
а, 100°C

9-10

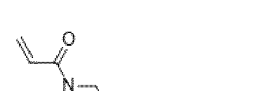
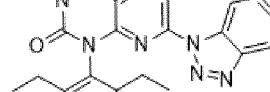


6-хлор-7-
(2,3-
дихлорфенил) -
4-((2*S*) -2-
метил-4-(2-
пропеноил) -1-
пиперазинил) -
1-(2-(2-
пропанил) фени

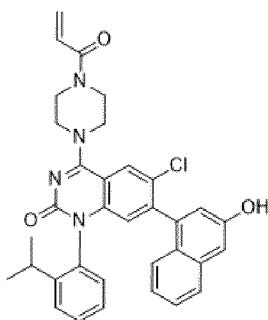
исключа
ется
стадия
4

7-бром-6-
хлор-1-
(2-
изопропил
фенил) хин
азолин-
2,4(1H,3H
) -дион

Стадия 3:
2,3-
дихлорбензо
лбороновая
кислота
(Alfa
Aesar,
Хейвер
Хилл,

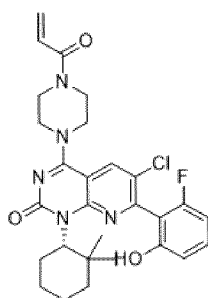
		л) -2 (1H) - хиназолинон		Массачусетс , США)
		6-хлор-7- (2- хлорфенил) -4-		Стадия 3: 2-
9-11		((2S) -2- метил-4- (2- пропеноил) -1-	7-бром-6- хлор-1- (2- исключа	хлорбензолб ороновая
		пиперазинил) - 1- (2- (2-	ется стадия 4	кислота (Alfa
		пропанил) фени л) -2 (1H) -	изопропил фенил) хин азолин- 2, 4 (1H, 3H	Aesar, Хейвер Хилл,
		хиназолинон	)-дион	Массачусетс , США)
			SM получал	Способ 8, стадия 2: 2, 6-
			и в соответ	диэтиланили
		7- (1H- бензотриазол- 1-ил) -6-хлор-	СТВИИ со способо	н. Стадия 1: бензотриазо
		1- (2, 6- диэтилфенил) -	м 8, стадии 1-3.	л (см. альтернатив
9-12		4- ((2S) -2- метил-4- (2- пропеноил) -1-	Исключа ются стадии	2, 5, 6- трихлорни котиновая кислота
		пиперазинил) п иридо [2, 3-	стадии 2-2 и 2-3;	для способа 8, стадии 5), стадия
		d) пиримидин- 2 (1H) -он	соедине ние выделял	2-1: (S) -1- (3-
			и на стадии	метилпипера зин-1- ил) проп-2- ен-1-он-
			стадии 2-1	2, 2, 2- трифторацет ат (см.

9-13



6-хлор-7-(3-
гидрокси-1-
нафталенил) -
1-(2-(2-
пропанил) фени
л) -4-(4-(2-
пропеноил) -1-
пиперазинил) -
2(1H) -
хиназолинон

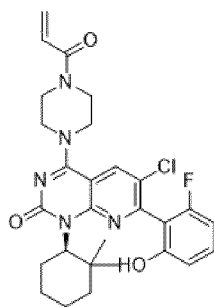
9-14



6-хлор-1-
(1R)-2,2-
диметилциклог
ексил) -7-(2-
фтор-6-
гидроксифенил

SM
получал 2,5,6-
и в трихлорни
соответ котиновая
ствии кислота
со огексан-1-

примечание
о способе
8, стадия
6, для
синтеза)
Стадия 1:
бензотриазо
л (см.
альтернатив
ные условия
для способа
8, стадии
5), стадия
2-1:
7-бром-6-
хлор-1- трет-
(2- бутилпипера
изопропил зин-1-
фенил) хин карбоксилат
азолин- ,
2,4(1H,3H стадия 2-3:
)-дион NEt_3
стадия 3:
SPhos Pd
G3, (3-
метоксинафт
ален-1-
ил) боронова
я кислота,
DME
Способ 8,
стадия 2:
2,2-
диметилцикл
огексан-1-
амин,



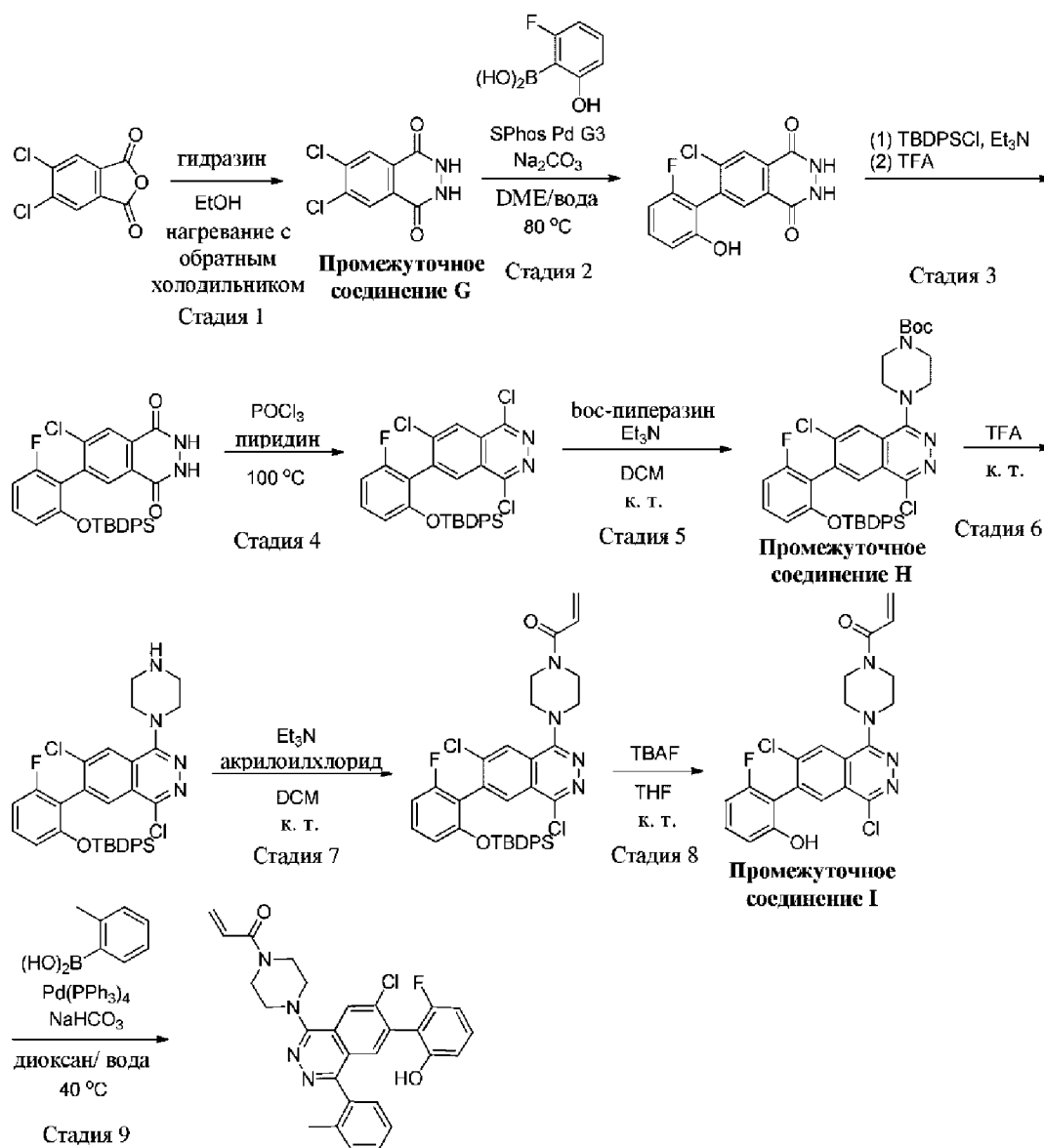
)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он | 6-хлор-1-(1S)-2,2-диметилциклогексил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он

способом 8, стадии 1-3 Исключаются стадии 2-2, 2-3 и 4

стадия 2(1): 1-(пиперазин-1-ил)пропен-2-ен-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США), стадия 3: SPhos Pd G3, 2-фтор-6-гидроксифенилбороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), DME

Способ 10

Пример 10-1: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метилфенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.



[0235] Стадия 1: 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (промежуточное соединение G). Гидразин (0,232 мл, 10,1 ммоль) добавляли к смеси 5,6-дихлоризобензофуран-1,3-диона (2,00 г, 9,22 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и этанола (30 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. перед охлаждением до к. т. Полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды с получением 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона: масса/заряд (ESI, +ve) 231,1 (M+H)⁺.

[0236] Стадия 2: 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион. Смесь 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (промежуточное соединение G, 3,80 г, 16,45 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (10,26 г, 65,8 ммоль,

Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3 (1,423 г, 1,645 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (32,9 мл, 65,8 ммоль) в DME (60 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (200 мл) и с помощью EtOAc (300 мл). Водный слой отделяли, подкисляли с помощью 5 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в DCM (50 мл) и собирали посредством фильтрации с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона: *масса/заряд* (ESI, +ve) 307,0 (M+H)⁺.

[0237] Стадия 3: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион. Трет-бутил(хлор)дифенилсилан (2,67 мл, 10,25 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (2,62 г, 8,54 ммоль) и TEA (4,75 мл, 34,2 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Дополнительно добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (2,67 мл, 10,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно разбавляли водой (300 мл), подкисляли с помощью 5 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью солевого раствора (250 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток поглощали в DCM (200 мл), добавляли TFA (20 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 250 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона: *масса/заряд* (ESI, +ve) 545,2 (M+H)⁺.

[0238] Стадия 4: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфталазин. Пиридин (1,45 мл, 17,1 ммоль)

добавляли к смеси 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (4,66 г, 8,55 ммоль) и оксихлорида фосфора (6,39 мл, 68,4 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и медленно выливали в перемешиваемую воду (300 мл) при поддержании внутренней температуры на уровне <10°C. После перемешивания в течение 15 мин. полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл) и органический экстракт последовательно промывали с помощью солевого раствора (250 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-25% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфталазина: масса/заряд (ESI, +ve) 581,1 (M+H)⁺.

[0239] Стадия 5: **трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Н)**. 1-Вос-пиперазин (5,00 г, 26,9 ммоль) добавляли к смеси 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфталазина (5,21 г, 8,95 ммоль) и триэтиламина (3,77 мл, 26,9 ммоль) в DCM (35 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 19 ч. Реакционную смесь затем разделяли между DCM (300 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,6-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Отдельные региоизомеры выделяли посредством хиральной SFC-очистки (колонка OJ-H (30 × 250 мм, 5 мкм), 15% (20 mM NH₃ в MeOH) в сверхкритическом CO₂) с получением трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде второго элюируемого изомера: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,56-7,61 (m,

4H) 7,40–7,46 (m, 2H) 7,31–7,37 (m, 4H) 6,99–7,07 (m, 1H) 6,77 (t, $J=8,61$ Гц, 1H) 6,42 (d, $J=8,22$ Гц, 1H) 3,72–3,77 (m, 4H) 3,53–3,59 (m, 4H) 1,51 (s, 9H) 0,66 (s, 9H). *масса/заряд* (ESI, +ve) 731,2 (M+H)⁺.

[0240] **Стадия 6: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазин.**

Трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение Н, 1,21 г, 1,654 ммоль)* в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (75 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазина: *масса/заряд* (ESI, +ve) 631,3 (M+H)⁺.

[0241] **Стадия 7: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.** Акрилоилхлорид (0,148 мл, 1,81 ммоль) добавляли к смеси 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фталазина (1,04 г, 1,647 ммоль) и триэтиламина (0,694 мл, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (75 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: *масса/заряд* (ESI, +ve) 685,1 (M+H)⁺.

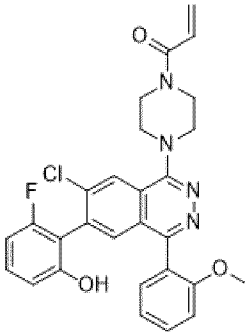
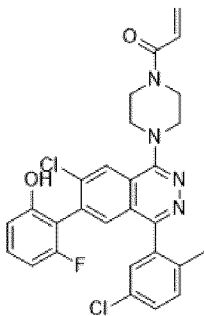
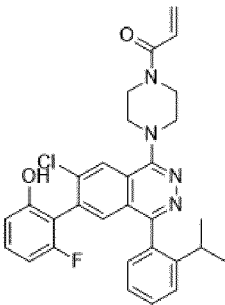
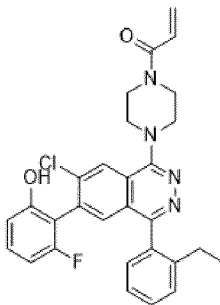
[0242] **Стадия 8: 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение I).** ТВАФ (1 М в THF, 3,3 мл, 3,30 ммоль) добавляли в раствор 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-

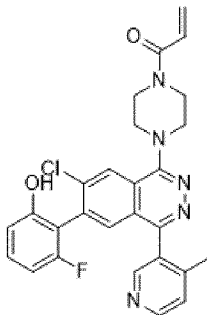
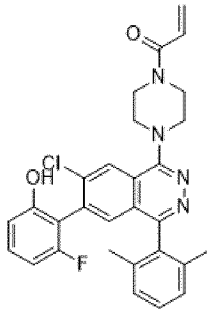
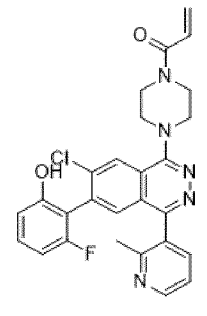
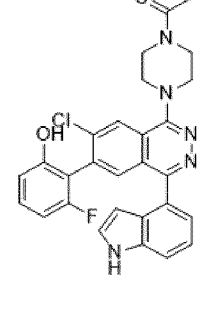
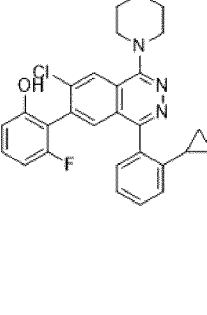
ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1,13 г, 1,648 ммоль) в THF (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,26 (br s, 1H) 8,31 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,31-7,40 (m, 1H) 6,78-6,92 (m, 3H) 6,17 (dd, $J=16,63$, 2,35 Гц, 1H) 5,74 (dd, $J=10,37$, 2,35 Гц, 1H) 3,79-3,92 (m, 4H) 3,46-3,55 (m, 4H). масса/заряд (ESI, +ve) 447,0 (M+H) $^+$.

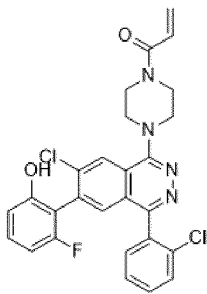
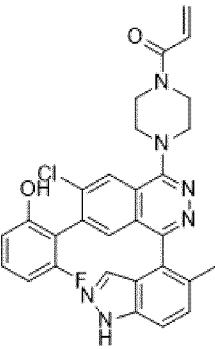
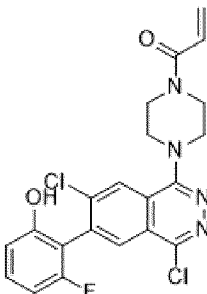
[0243] Стадия 9: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(о-толил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Смесь 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение I, 25 мг, 0,056 ммоль), 2-толилбороновой кислоты (30,4 мг, 0,224 ммоль, Frontier Scientific Inc., Логан, Юта, США), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,46 мг, 5,59 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (0,084 мл, 0,168 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью воды (15 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью солевого раствора (15 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(о-толил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15 (br s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,36-7,45 (m, 2H) 7,24-7,36 (m, 4H) 6,90 (dd, $J=16,63$, 10,37 Гц, 1H) 6,70-6,80 (m, 2H) 6,18 (dd, $J=16,73$, 2,25 Гц, 1H) 5,75 (dd, $J=10,56$, 2,15 Гц, 1H) 3,83-3,97 (m, 4H) 3,47-3,62 (m, 4H) 1,98-2,06 (m, 3H). масса/заряд (ESI, +ve) 503,1 (M+H) $^+$.

Таблица 10. Соединения от 10-2 до 10-13 получали согласно процедуре, описанной в способе 10, стадии 1-9, выше следующим образом.

№	Химическая	Название	Изменени	Реагент

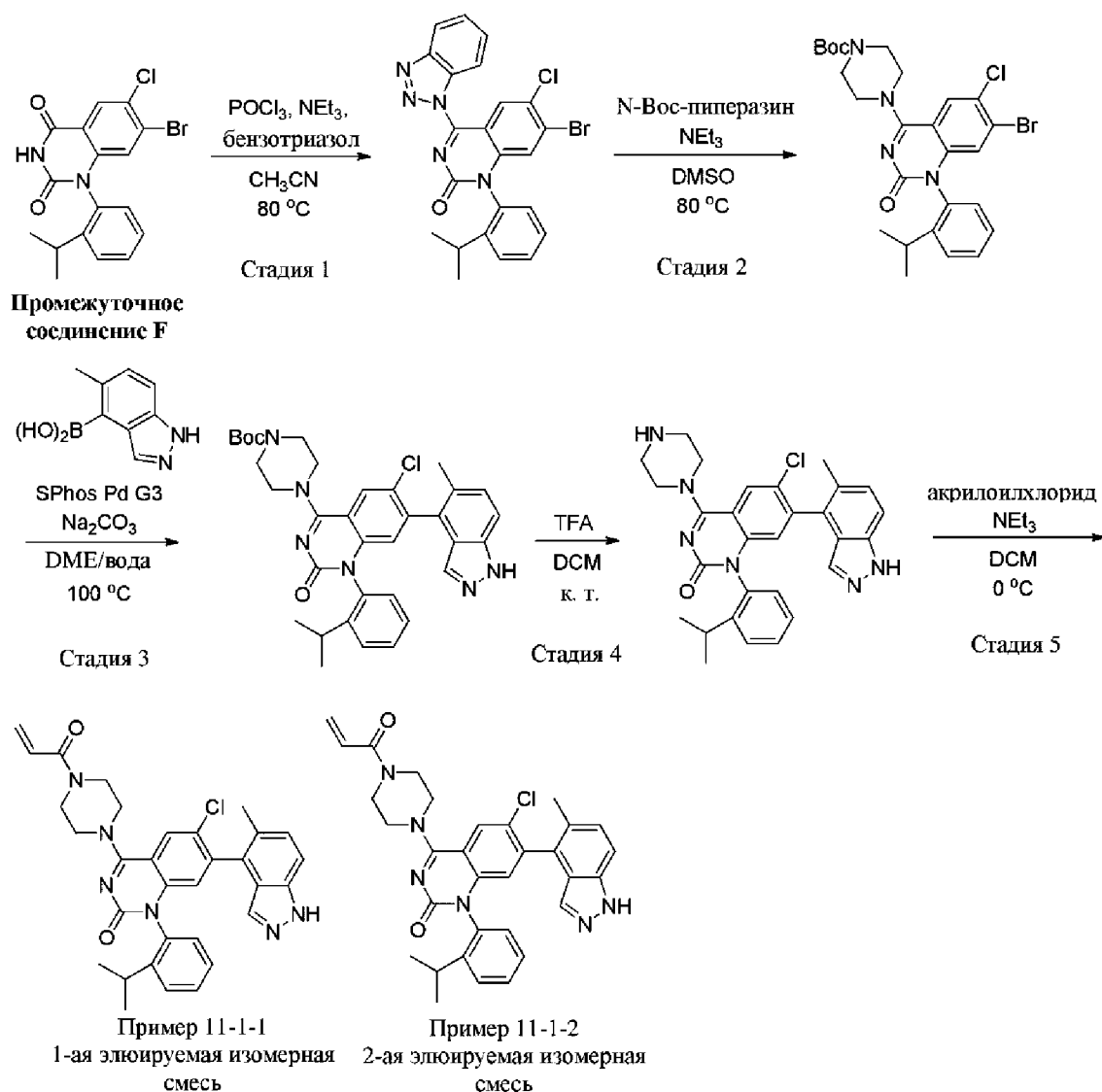
прим.	структура	я в способе	
10-2		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метоксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	– Стадия 9: 2-метоксибензолбороновая кислота
10-3		1-(4-(7-хлор-4-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	– Стадия 9: (5-хлор-2-метилфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
10-4		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-(2-пропанил)фенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	– Стадия 9: 2-изопропилфенилбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
10-5		1-(4-(7-хлор-4-(2-этилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-2-пиперазинил)-2-пропен-1-он	– Стадия 9: 2-этилбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)

10-6		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-метил-3-пиридирил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: пинаколовый сложный эфир 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (осуществляется при 60°C)
10-7		1-(4-(7-хлор-4-(2,6-диметилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-2-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2,6-диметилфенилбороновая кислота (осуществляется при 80°C)
10-8		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метил-3-пиридирил)-1-фталазинил)-2-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: пинаколовый сложный эфир 2-метилпиридин-3-бороновой кислоты (Frontier Scientific, Inc., Логан, Юта, США)
10-9		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1H-индол-4-ил)-1-фталазинил)-2-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 1H-индол-4-ил-4-бороновая кислота
10-10		1-(4-(7-хлор-4-(2-циклопропилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-2-пиперазинил)-2-	-	Стадия 9: 2-циклопропилбензолбороновая кислота (Combi-Phos Catalysts, Inc., Трентон, Нью-Джерси, США)

		пропен-1-он	
10-11		1-(4-(7-хлор-4-(2-хлорфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 9: 2-хлорфенилбороновая кислота (Matrix Scientific, Колумбия, Южная Каролина, США)
10-12		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 9: (5-метил-1H-индазол-4-ил) бороновая кислота (Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
10-13		1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключает стадия 9

Способ 11

Пример 11-1: 6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил) фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон



[0244] Стадия 1: 4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. Оксихлорид фосфора (1,204 мл, 7,85 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение F, 515 мг, 1,308 ммоль), триэтиламина (3,31 мл, 23,55 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (2,01 г, 16,87 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Затем фильтрат медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (150 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин. перед экстрагированием два раза с помощью EtOAc (150 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-

(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она. масса/заряд (ESI) M+N: 494,0.

[0245] Стадия 2: **трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат**. Трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (268 мг, 1,438 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (647 мг, 1,308 ммоль) и триэтиламина (3,68 мл, 26,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью воды (75 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (75 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,79 (1 H, s) 7,49-7,59 (2 H, m) 7,36-7,42 (1 H, m) 7,11 (1 H, d, J=7,63 Гц) 6,80 (1 H, s) 3,79-3,92 (4 H, m) 3,62-3,73 (4 H, m) 2,60 (1 H, spt, J=6,80 Гц) 1,49-1,54 (9 H, m) 1,22 (3 H, d, J=6,85 Гц) 1,08 (3 H, d, J=6,85 Гц). масса/заряд (ESI) M+N: 561,0.

[0246] Стадия 3: **трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат**. Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (115 мг, 0,205 ммоль), 4-бороно-5-метил-1h-индазол (0,144 мл, 0,819 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), Sphos Pd G3 (0,016 мл, 0,020 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный раствор, 0,409 мл, 0,819 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) в атмосфере аргона в герметизированном флаконе. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилата. масса/заряд (ESI) M+N: 613,2.

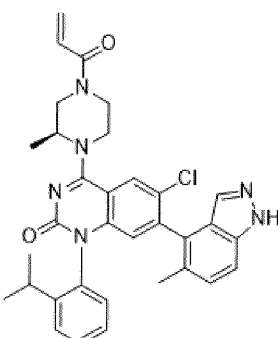
[0247] **Стадия 4: 6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил) хиназолин-2 (1H)-он.**

Трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси *трет*-бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилата (78 мг, 0,127 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил) хиназолин-2 (1H)-она. масса/заряд (ESI) M+N: 513,2.

[0248] **Стадия 5: 6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2 (1H)-хиназолинон.** Акрилоилхлорид (10,33 мкл, 0,127 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил) хиназолин-2 (1H)-она (65 мг, 0,127 ммоль) и триэтиламина (0,178 мл, 1,267 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (5,17 мкл, 0,064 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 80% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение неочищенного продукта. Дополнительная хроматографическая очистка неочищенного продукта (силикагель, от 0 до 100% ацетона в гептане) обеспечивала получение разделенных диастереомеров. 6-Хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-

(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон (**пример 11-1-1**) представлял собой первый элюируемый диастереомер. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35-7,49 (4 H, m) 7,25-7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, $J=7,67$ Гц) 6,64 (1 H, dd, $J=16,79, 10,57$ Гц) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, $J=16,79, 1,87$ Гц) 5,81 (1 H, dd, $J=10,57, 1,66$ Гц) 3,83-4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, $J=6,84$ Гц) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) 1,04 (3 H, d, $J=6,84$ Гц). масса/заряд (ESI) $M+N$: 567,2. Вторым элюируемым диастереомером дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 80% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) с получением 6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона (**пример 11-1-2**). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34-7,50 (4 H, m) 7,21-7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, $J=7,67$ Гц) 6,64 (1 H, dd, $J=16,90, 10,68$ Гц) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, $J=16,79, 1,66$ Гц) 5,81 (1 H, dd, $J=10,47, 1,55$ Гц) 3,83-4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, $J=6,84$ Гц) 2,13 (3 H, s) 1,22 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) 1,03 (3 H, d, $J=6,84$ Гц). масса/заряд (ESI) $M+N$: 567,2.

Таблица 11. Соединения 11-3 и 11-4 получали согласно процедуре, описанной в способе 11, стадии 1-5, выше следующим образом.

№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент	Изомер
11-2-1		6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	Стадия 2: (S)-4-n-boc-2-метилпиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс, США), осуществляли при комнатной темп. в	1-ая элюируемая изомерная смесь

течение ночи.

Стадия 2:

(S)-4-n-вос-
2-

метилпиперази

н (CNH 2-ая

Technologies, элюируем

Inc., Вобурн, ая

Массачусетс, изомерна

США), я смесь

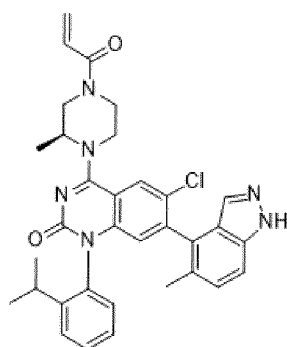
осуществляли

при комнатной

темп. в

течение ночи.

11-2-
2

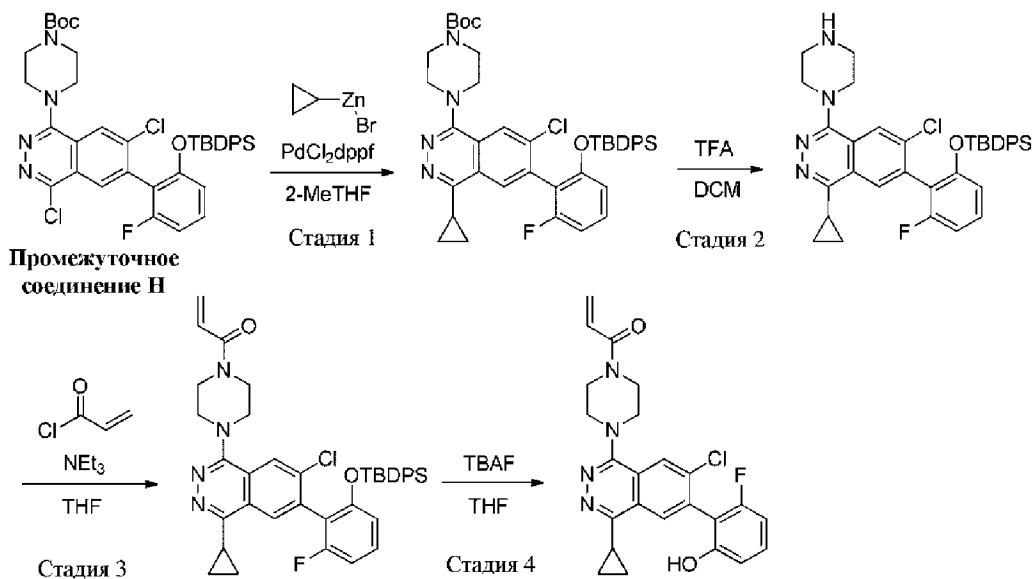


6-хлор-7-(5-
метил-1H-
индазол-4-ил)-4-
((2S)-2-метил-4-
(2-пропеноил)-1-
пиперазинил)-1-
(2-(2-
пропанил)фенил)-
2(1H)-
хиназолинон

Раздел 2. Отдельные примеры

Пример 12

1-(4-(7-Хлор-4-циклопропил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0249]

Стадия

1:

трет-бутил-4-(6-(2-(трет-

бутилдифенилсил) окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-

циклопропилфталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилат.

В 20-мл

флакон, заполненный

трет-бутил-4-(6-(2-(трет-

бутилдифенилсил) окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-

ил) пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение Н, 0,060

г, 0,082 ммоль), добавляли

[1,1'-

бис(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II), комплекс с

дихлорметаном (0,033 г, 0,041 ммоль) и 2-метилтетрагидрофураном (2,0 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. перед добавлением бромида циклопропилцинка (0,5 М в THF, 0,820 мл, 0,410 ммоль; Rieke Metals, Линкольн, Небраска, США) с помощью шприца. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. перед охлаждением до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (24 г силикагеля, от 0 до 30% ацетона в гептане) с получением *трет*-бутил-4-(6-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ: 8,31-8,38 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,00-1,15 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 9H). масса/заряд (ESI) M+H: 737,4.

[0250] **Стадия 2: 6-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фталазин.**

Трифторуксусную кислоту (0,316 мл, 4,10 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-(6-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата в DCM (0,7 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и повышали ее основность с применением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фталазина. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ: 8,30-8,36 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,33 (q, J=7,1 Гц, 4H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,36-6,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 4H), 2,35-

2,49 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 9H). масса/заряд (ESI) M+N: 637,2.

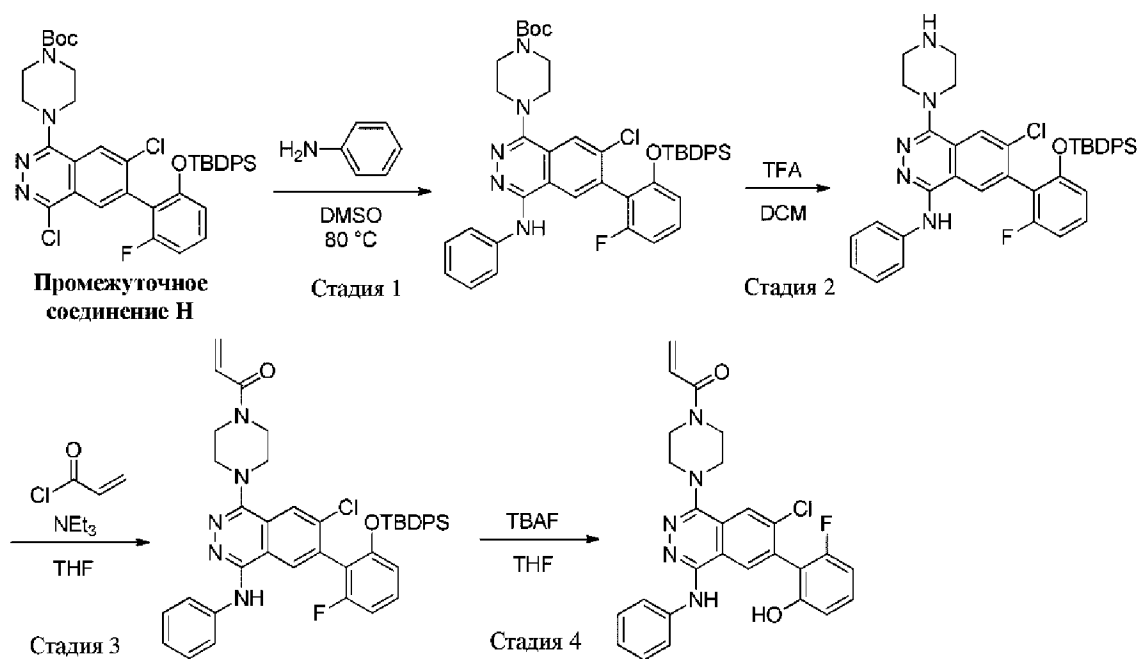
[0251] **Стадия 3: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.** В 20-мл флакон, заполненный 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фталазином (0,023 г, 0,036 ммоль), добавляли триэтиламин (16 мкл, 0,114 ммоль) и дихлорметан (1,0 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. перед добавлением акрилоилхлорида (4,0 мкл, 0,049 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь герметизировали и продолжали перемешивать при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 мл) и разбавляли с помощью DCM (10 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью DCM (5 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,32-8,38 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,41-6,47 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 4H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 9H). масса/заряд (ESI) M+N: 691,2.

[0252] **Стадия 4: 1-(4-(7-хлор-4-циклопропил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** В 20-мл флакон, заполненный 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-оном (0,022 г, 0,032 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (2,0 мл) с последующим добавлением раствора фторида тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 0,070 мл, 0,070 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали

посредством колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(7-хлор-4-циклопропил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 453,2.

Пример 13

1-(4-(4-Анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0253]

Стадия

1:

трет-бутил-4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В 20-мл

флакон, заполненный трет-бутил-4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (0,060 г, 0,082 ммоль), добавляли диметилсульфоксид (2,0 мл) с последующим добавлением анилина (0,075 мл, 0,820 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью воды (2 ×

10 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (40 г диоксида кремния, от 0 до 30% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,17–8,25 (m, 1H), 7,76–7,81 (m, 1H), 7,60–7,69 (m, 5H), 7,50–7,55 (m, 2H), 7,40–7,46 (m, 2H), 7,31–7,37 (m, 5H), 7,06–7,11 (m, 2H), 6,76–6,83 (m, 1H), 6,57–6,66 (m, 1H), 6,39–6,50 (m, 1H), 3,66–3,81 (m, 4H), 3,32–3,43 (m, 4H), 1,51–1,53 (m, 9H), 0,69–0,75 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 788,2.

[0254] Стадия 2: 7-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин.

Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 7-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,19–8,26 (m, 1H), 7,75–7,80 (m, 1H), 7,60–7,68 (m, 5H), 7,49–7,55 (m, 2H), 7,39–7,46 (m, 3H), 7,32–7,37 (m, 5H), 7,02–7,11 (m, 2H), 6,75–6,84 (m, 1H), 6,59–6,67 (m, 1H), 6,43–6,53 (m, 1H), 3,35–3,47 (m, 4H), 3,16–3,27 (m, 4H), 0,70–0,76 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 688,2.

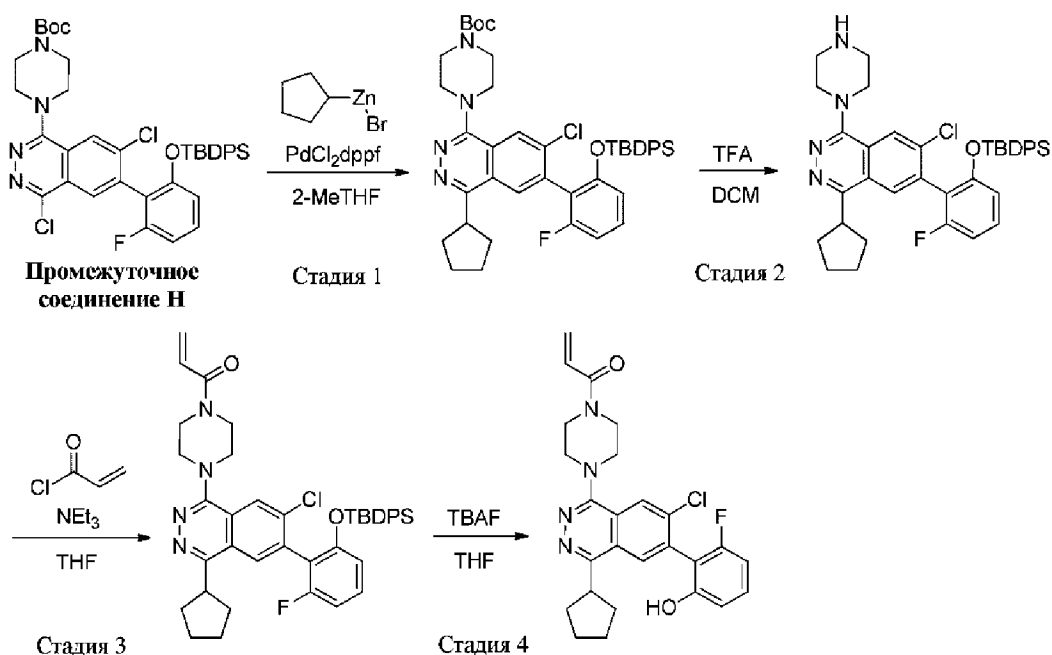
[0255] Стадия 3: 1-(4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 7-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-(трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,16–8,24 (m, 1H), 7,77–7,84 (m, 1H), 7,62–7,67 (m, 4H), 7,52–7,55 (m, 1H), 7,41–7,46 (m, 3H), 7,32–7,38 (m, 6H), 7,02–7,11 (m, 2H), 6,77–6,84 (m, 1H), 6,65–6,71 (m, 1H), 6,46–6,51 (m, 1H), 6,30–6,39 (m, 2H), 5,73–5,81 (m, 1H), 3,86–4,05 (m, 4H), 3,37–3,53 (m, 4H), 0,69–0,75 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 742,3.

[0256] Стадия 4: 1-(4-(4-анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

Аналогично примеру 12, стадия 4, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(4-анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 504,2.

Пример 14

1-(4-(7-Хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0257] Стадия 1: трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Аналогично примеру 12, стадия 1, реакция трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение Н) и бромида циклопентилцинка (0,5 М в THF, Rieke Metals, Линкольн, Небраска,) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6-(2-((трет-

бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,18-8,22 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,09 (br d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,44-3,51 (m, 4H), 2,03-2,23 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 9H), 0,62-0,67 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 765,2.

[0258] Стадия 2: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил) фталазин.

Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил) фталазина. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,17-8,21 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 3H), 0,59-0,67 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 665,2.

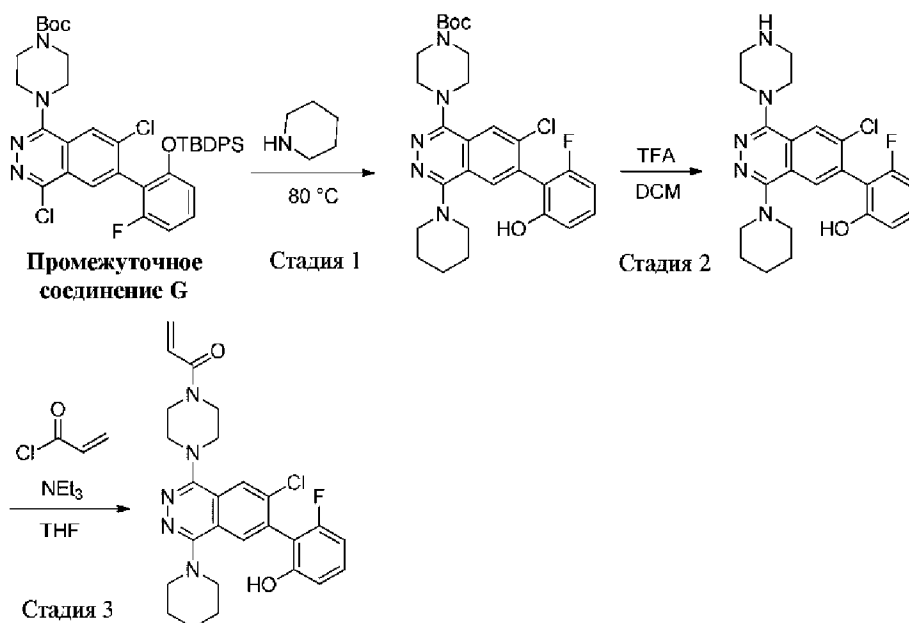
[0259] Стадия 3: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил) пиперазин-1-ил) проп-2-ен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил) фталазина обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил) окси) -6-фторфенил) -7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил) пиперазин-1-ил) проп-2-ен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,18-8,25 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H), 6,99-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 1,80-1,96 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 0,62-0,67 (m, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 719,2.

[0260] Стадия 4: 1-(4-(7-хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил) -1-фталазинил) -1-пиперазинил) -2-пропен-1-он.

Аналогично **примеру 12, стадия 4**, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ : 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 481,2.

Пример 15

1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0261] **Стадия 1:** *трет*-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В 20-мл флакон, заполненный *трет*-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (**промежуточное соединение Н**, 0,060 г, 0,082 ммоль) добавляли пиперидин (1,0 мл, 10,10 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью воды (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

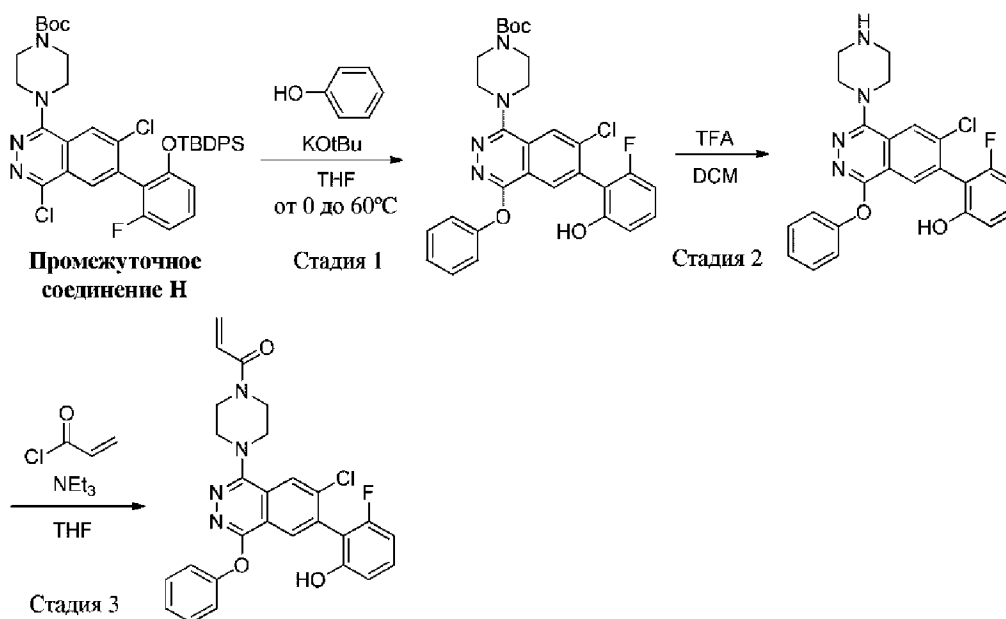
с получением *трет*-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ : 8,09-8,14 (м, 1H), 7,97-8,03 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 1H), 6,75-6,88 (м, 2H), 3,65-3,76 (м, 4H), 3,30-3,44 (м, 8H), 1,72-1,81 (м, 4H), 1,61-1,71 (м, 3H), 1,48-1,53 (м, 9H). *масса/заряд* (ESI) M^+H : 542,2.

[0262] **Стадия 2: 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенол.** Аналогично **примеру 12, стадия 2**, реакция *трет*-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ : 8,09-8,13 (м, 1H), 7,95-8,03 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 1H), 3,39-3,48 (м, 4H), 3,31-3,38 (м, 4H), 3,12-3,21 (м, 4H), 1,75-1,80 (м, 4H), 1,64-1,69 (м, 2H). *масса/заряд* (ESI) M^+H : 442,2.

[0263] **Стадия 3: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** Аналогично **примеру 12, стадия 3**, реакция 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ : 8,08-8,15 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 7,29-7,39 (м, 1H), 6,86-6,94 (м, 1H), 6,76-6,85 (м, 1H), 6,59-6,70 (м, 1H), 6,30-6,43 (м, 1H), 5,72-5,84 (м, 1H), 3,77-4,05 (м, 4H), 3,40-3,56 (м, 4H), 3,32-3,38 (м, 4H), 1,73-1,85 (м, 4H), 1,64-1,70 (м, 2H). *масса/заряд* (ESI) M^+H : 496,2.

Пример 16

1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0264] Стадия 1: **трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-**

гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилат. В сухую 50-мл круглодонную колбу загружали фенол (0,130 г, 1,381 ммоль) и тетрагидрофуран (3,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C перед добавлением *трет*-бутоксид калия (0,153 г, 1,367 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. перед нагреванием до к. т. и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли *трет*-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение Н**, 0,100 г, 0,137 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью воды. Полученную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (40 г диоксида кремния, от 10 до 50% ацетона) с получением *трет*-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI) M+H: 551,2.

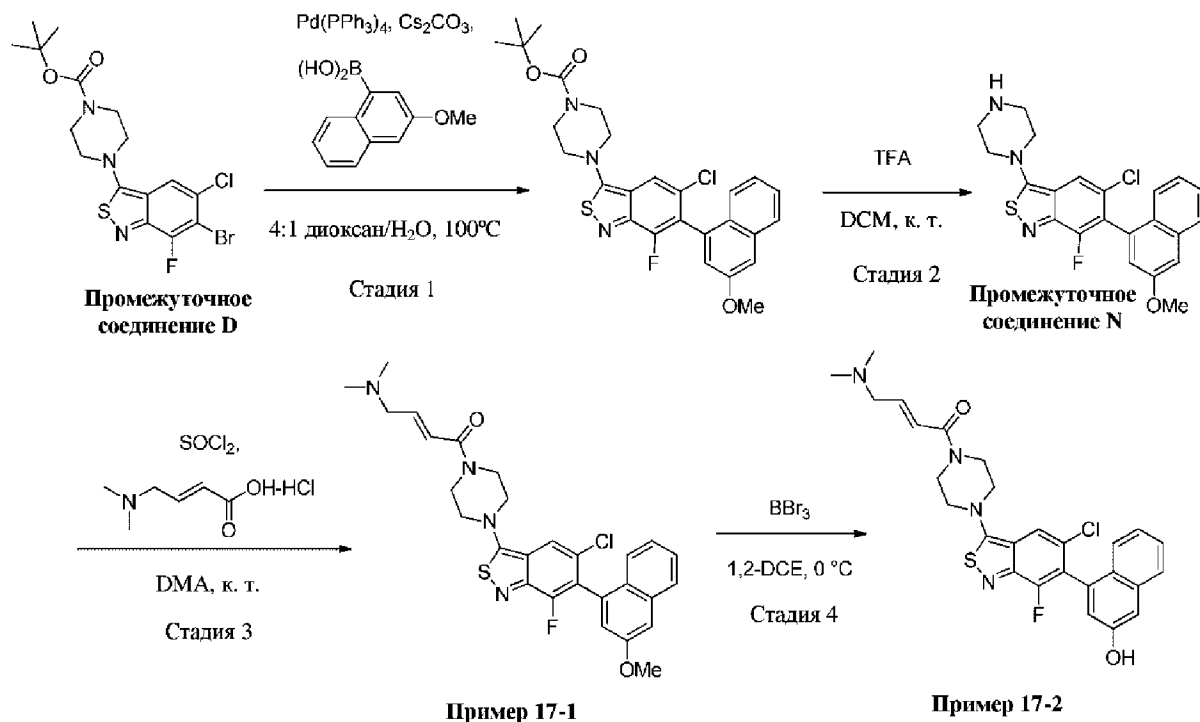
[0265] Стадия 2: **2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенол**. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция 4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола. ¹H ЯМР

(ХЛОРОФОРМ-*d*) δ : 8,37–8,42 (m, 1H), 8,14–8,19 (m, 1H), 7,37–7,45 (m, 2H), 7,29–7,34 (m, 1H), 7,19–7,25 (m, 2H), 6,89–6,98 (m, 1H), 6,76–6,87 (m, 4H), 3,36–3,45 (m, 4H), 3,13–3,22 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 451,2.

[0266] Стадия 3: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*) δ : 8,41–8,45 (m, 1H), 8,17–8,20 (m, 1H), 7,40–7,45 (m, 2H), 7,28–7,37 (m, 2H), 7,20–7,26 (m, 1H), 6,78–6,87 (m, 2H), 6,59–6,70 (m, 1H), 6,31–6,41 (m, 1H), 5,97–6,06 (m, 1H), 5,74–5,81 (m, 1H), 3,76–4,03 (m, 4H), 3,38–3,53 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 505,2.

Примеры 17-1 и 17-2

(2*E*)-1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он (пример 17-1) и (2*E*)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он (пример 17-2)



[0267] Стадия 1: трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Взвесъ

трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение D**, 459 мг, 1,02 ммоль), (3-метоксинафтаден-1-ил)бороновой кислоты (823 мг, 4,07 ммоль) и карбоната цезия (1,33 г, 4,07 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) дегазировали с помощью потока аргона. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (118 мг, 0,10 ммоль) и смесь снова дегазировали с помощью потока аргона. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 23 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли соевым раствором (60 мл) и экстрагировали два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-2% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. *масса/заряд* (ESI) M+N: 528,0.

[0268] **Стадия 2: 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол.** В раствор *трет*-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (327 мг, 0,56 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,04 мл, 13,9 ммоль) с помощью шприца. Полученный раствор желтого цвета перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-25% MeOH в DCM) с получением TFA-моносили 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола. *масса/заряд* (ESI) M+N: 428,0.

[0269] **Стадия 3: (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафтаденил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он.** В раствор 5-хлор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (74 мг TFA-моносили, 0,14 ммоль) и *транс*-4-диметиламинокротоновой кислоты гидрохлорида (38 мг, 0,23 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли тионилхлорид (41 мкл, 0,69 ммоль) с помощью шприца. Полученный раствор коричневого цвета перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с

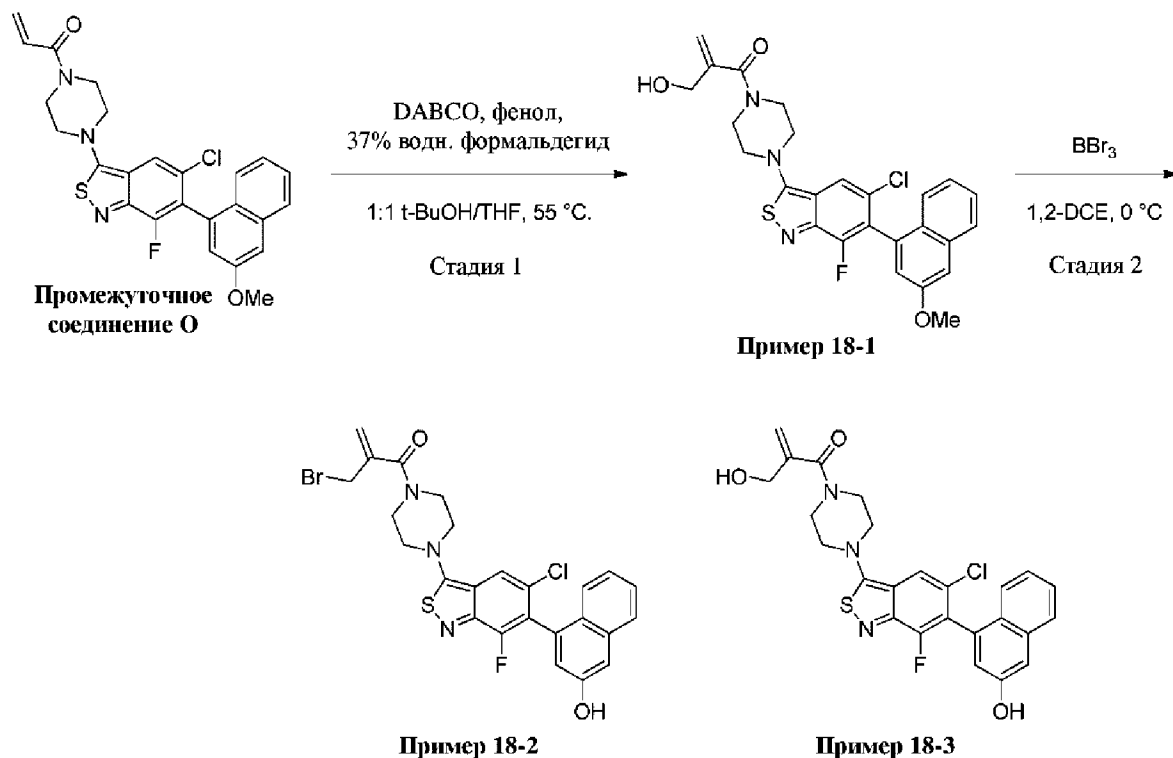
помощью 8:1 DCM/MeOH. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в DCM) с получением (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,07 (d, $J=4,3$ Гц, 2H), 2,18 (s, 6H). масса/заряд (ESI) M+H: 539,2.

[0270] **Стадия 4: (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он.** В раствор (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она (23,5 мг, 0,044 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4 мл) при 0°C по каплям с помощью шприца добавляли трибромид бора (1,0 М в гексанах, 218 мкл, 0,22 ммоль). Полученную взвесь желтого цвета перемешивали при 0°C в течение 2,75 ч. и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (4 мл). Смесь экстрагировали два раза с помощью 4:1 смеси DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-18% MeOH в DCM) с получением (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, $J=4,1$ Гц, 2H), 2,17 (s, 6H). масса/заряд (ESI) M+H: 525,0.

Примеры от 18-1 до 18-3

1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он (пример 18-1), и 2-(бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он (пример 18-2), и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-

1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он (пример 18-3)



[0271] Стадия 1: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он. Во флакон загружали раствор 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение O, 29 мг, 0,06 ммоль) в трет-бутаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл). Последовательно добавляли фенол (5,7 мг, 0,06 ммоль), DABCO (20,3 мг, 0,18 ммоль) и формальдегид (37% водный раствор, 24 мкл, 0,24 ммоль). Полученный раствор герметизировали и нагревали при 55 °C в течение 29 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между водой (6 мл) и 10:1 DCM/MeOH. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали еще два раза с помощью 10:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3,5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34

(m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78–3,85 (m, 4H), 3,54–3,66 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 512,0.

[0272] Стадия 2: 2-(бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он. В раствор 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-она (17,1 мг, 0,033 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) при 0°C по каплям с помощью шприца добавляли раствор трибромида бора (1,0 М в гексанах, 167 мкл, 0,17 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. перед гашением с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (5 мл). Смесь экстрагировали дважды с помощью 4:1 смеси DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0–7% MeOH в DCM) с получением двух продуктов.

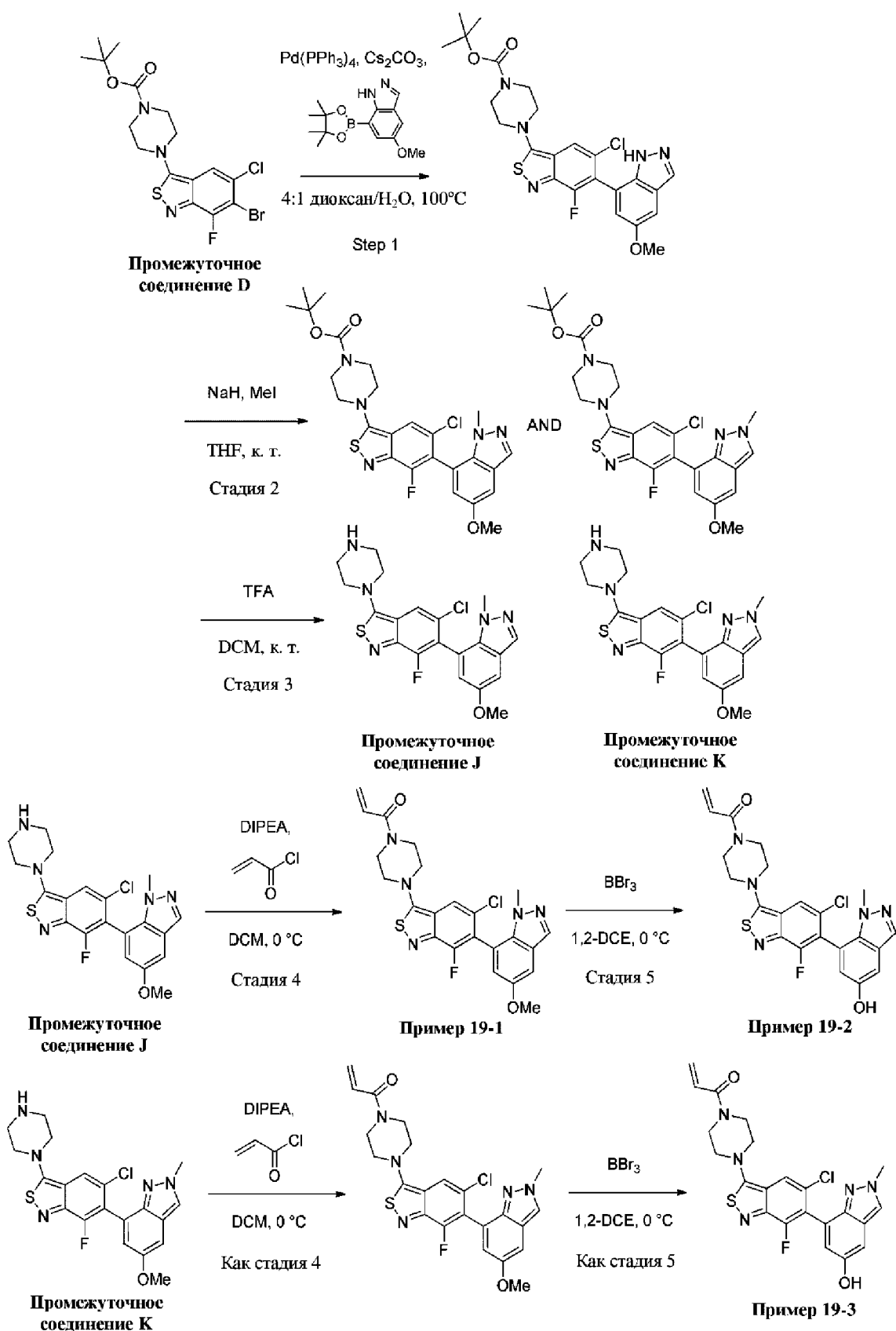
[0273] Пик первого элюируемого соединения: 2-(бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40–7,47 (m, 1H), 7,19–7,29 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84–3,93 (m, 4H), 3,62–3,72 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 560,0

[0274] Пик второго элюируемого соединения: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37–7,48 (m, 1H), 7,17–7,28 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07–5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78–3,86 (m, 4H), 3,57–3,66 (m, 4H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 498,0

Примеры от 19-1 до 19-3

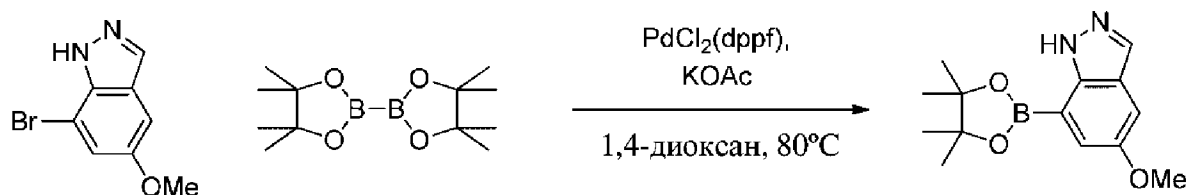
1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1H-индазол-7-ил)-

2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он (пример 19-1), и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он (пример 19-2), и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он (пример 19-3)



[0275] Стадия 1: *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Взвесь промежуточного соединения D (232 мг, 0,51 ммоль), 5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-

индазола (535 мг, 1,95 ммоль, см. синтез ниже) и карбоната цезия (636 мг, 1,95 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) дегазировали с помощью потока аргона. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (59 мг, 0,05 ммоль) и смесь снова дегазировали с помощью потока аргона. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее разделяли между солевым раствором (40 мл) и EtOAc. Затем водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-4,5% DCM/MeOH) с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1*H*-индазол-7-ил)бензо[*c*]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 518,2 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (br. s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).



[0276] **5-Метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол.** Суспензию 7-бром-5-метокси-1*H*-индазола (1,00 г, 4,40 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), ацетата калия (1,30 г, 13,2 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,23 г, 4,84 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) дегазировали с помощью потока аргона. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(ii), комплекс с дихлорметаном (108 мг, 0,13 ммоль), и снова дегазировали с помощью потока аргона. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 80°C в течение 2 дней. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее разделяли между водой (50 мл) и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле (элюент: 2-65% EtOAc/гептан) с получением 5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазола. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 275,1 (M+H)⁺.

[0277] Стадия 2: **трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.**

В раствор трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (115 мг, 0,22 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 44,5 мг, 1,1 ммоль). Через 10 мин. добавляли йодметан (69 мкл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 15 мин. перед разделением между насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и DCM. Водный слой экстрагировали дважды с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без очистки. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 532,0 (M+H)⁺.

[0278] Стадия 3: **5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение J) и 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол (промежуточное соединение K).** В раствор неочищенной смеси, состоящей из смеси трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (143 мг) в DCM (6 мл), с помощью шприца добавляли трифторуксусную кислоту (484 мкл, 6,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 25 мин. и затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-25%

DCM/MeOH) .

[0279] *Пик первого элюируемого соединения:* TFA-моносоль 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (**промежуточное соединение J**). LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 432,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H) .

[0280] *Пик второго элюируемого соединения:* TFA-моносоль 5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (**промежуточное соединение K**). LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 432,0 (M+H)⁺.

[0281] **Стадия 4: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** К охлажденной льдом взвеси TFA-моносоли **промежуточного соединения J** (108 мг, 0,20 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) с последующим добавлением по каплям с помощью шприца акрилоилхлорида (24 мкл, 0,30 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч. и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-7% DCM/MeOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 486,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, *J*=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,18 (dd, *J*=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (dd, *J*=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H) .

[0282] **Стадия 5: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** К охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (72,5 мг, 0,15 ммоль) в 1,2-

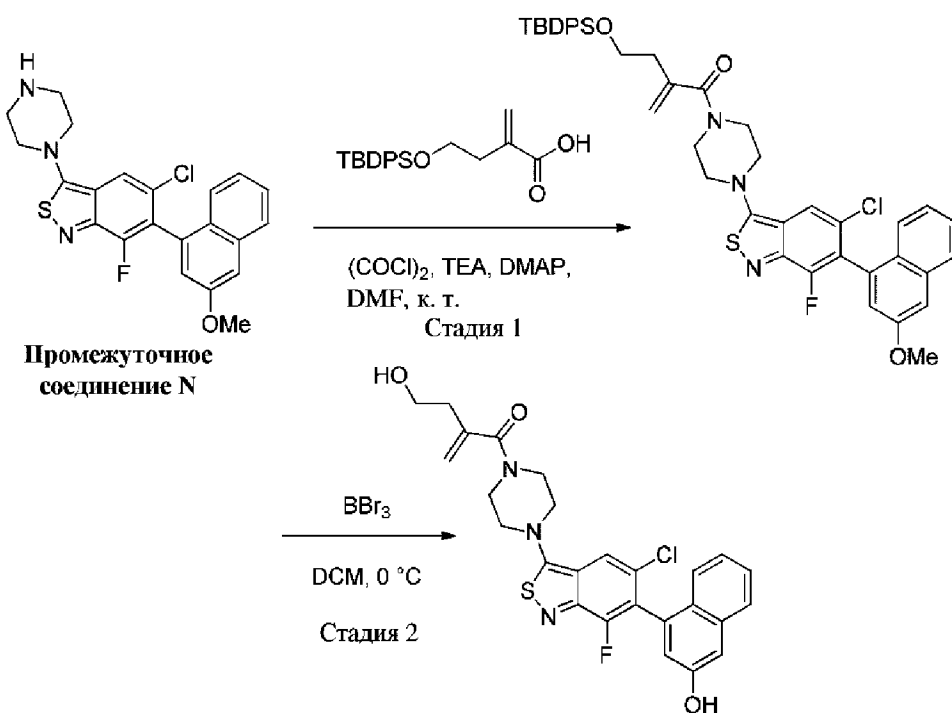
дихлорэтане (5 мл) по каплям с помощью шприца добавляли раствор трибромида бора (1,0 М в гексанах, 746 мкл, 0,75 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 3,75 ч. и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали дважды с помощью смеси 4:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-6% DCM/MeOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1*H*-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, *J*=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, *J*=10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).

[0283] Для синтеза 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

[0284] Выполняли с применением **промежуточного соединения К** со **стадии 3, стадий 4 и 5**, как указано выше, с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2*H*-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, *J*=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, *J*=10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).

Пример 20

1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанон



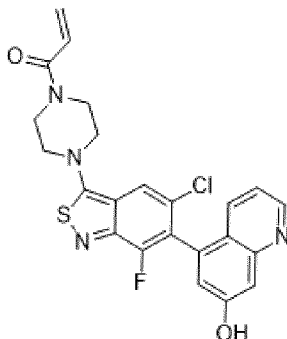
[0285] Стадия 1: 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-он. В раствор 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метиленбутановой кислоты (101 мг, 0,29 ммоль, полученной в соответствии с Pihko, P.M., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2538-2541 и Greaney, M.F., *Org. Lett.*, 2007, 9, 1931-1934) в DCM (2 мл) добавляли 2 М раствор оксалилхлорида (0,21 мл, 0,43 ммоль) при 0 °C с последующим добавлением каталитического количества DMF (5 мкл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли с помощью DCM (1 мл) и добавляли к раствору 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (промежуточное соединение N, 122 мг, 0,29 ммоль), триэтиламина (0,20 мл, 1,43 ммоль) и DCM (2 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и добавляли DMAP (2 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч., затем концентрировали под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc:гептаны) с получением 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-она. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (s,

1H), 7,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63–7,61 (m, 4H), 7,52–7,49 (m, 2H), 7,47–7,40 (m, 6H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,20–7,19 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83–3,76 (m, 6H), 3,53 (br s, 2H), 3,31 (s, 4H), 1,01 (s, 9H). масса/заряд (ESI) $M+H$: 764.

[0286] **Стадия 2: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанон.** В раствор 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-она (85 мг, 0,11 ммоль) и DCM (2 мл) добавляли 2 М раствор BBr_3 (0,28 мл, 0,56 ммоль) в DCM при $0^\circ C$. Реакционную смесь гасили с помощью воды, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0–50% гептан/3:1 EtOAc:EtOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанона. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26–7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,42 (t, $J=8,0$ Гц, 2H). ^{19}F NMR (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -123,8 (s, 1F). масса/заряд (ESI) $M+H$: 512.

Пример 21

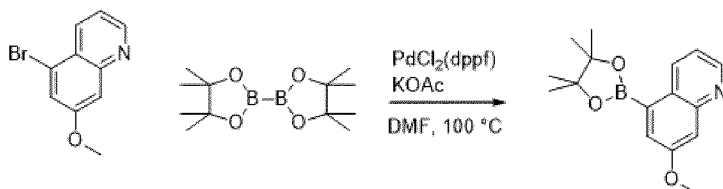
1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0287] 1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он получали из промежуточного соединения D с помощью способа 1 с применением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина

(синтез ниже) со следующими изменениями: на **стадии 7** применяли S-Phos Pd G3, водный раствор карбоната калия и DME; на **стадии 8-1** применяли TFA/DCM; на **стадии 8-2** применяли DCE в качестве растворителя и на **стадии 8-3** применяли раствор трибромида бора (1,0 М в DCE) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

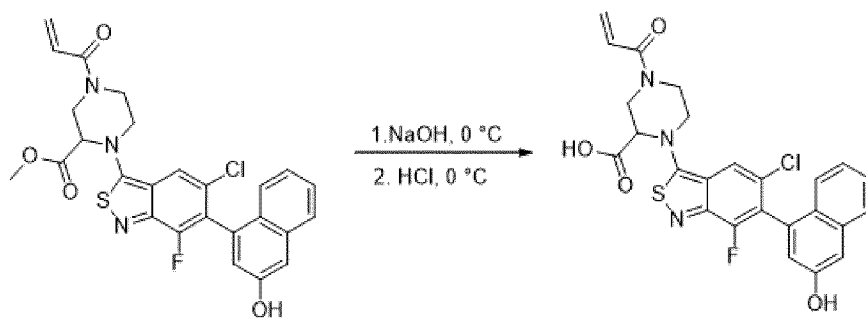
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (dd, $J=4,2, 1,3$ Гц, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,4, 4,3$ Гц, 1 H) 6,56-6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, $J=16,8, 1,6$ Гц, 1 H) 5,78-5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s., 2 H) 3,89 (br. s., 2 H) 3,50-3,60 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -121,33 (s, 1 F). MS (ESI, +ve) масса/заряд: 469,1 (M+1) $^+$.



[0288] **7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин**. Раствор 5-бром-7-метоксихинолина (0,407 г, 1,71 ммоль, OxChem, Вуд Дейл, Иллинойс, США), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,912 г, 3,59 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,051 г, 0,070 ммоль) и ацетата калия (0,503 г, 5,13 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч., затем при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (2 × 75 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на диоксид кремния и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-80% гептан/EtOAc) с получением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина. MS (ESI, +ve) масса/заряд: 286,1 (M+1) $^+$.

Пример 22

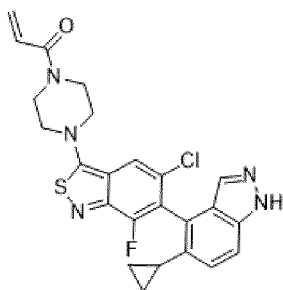
1-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоновая кислота



[0289] В раствор метил-4-акрилоил-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата (**пример 7-3**, 0,022 г, 0,042 ммоль) в THF/EtOH (1:1; 6 мл) при 0 °С добавляли NaOH (5 н. водн.; 1,0 мл, 5,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Реакционную смесь подкисляли с помощью 5 н. HCl при 0 °С, экстрагировали с помощью EtOAc и очищали с помощью HPLC с получением 1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоновой кислоты. масса/заряд (ESI, +ve) 512,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,14-3,28 (m, 1 H) 3,52-3,87 (m, 3 H) 4,15-5,03 (m, 2 H) 5,15-5,23 (m, 1 H) 5,77-5,83 (m, 1 H) 6,13-6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s., 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,38-7,49 (m, 1 H) 7,76-7,84 (m, 1 H) 8,07-8,13 (m, 1 H) 9,98 (br. s., 1 H) 13,42 (br. s., 1 H).

Пример 23

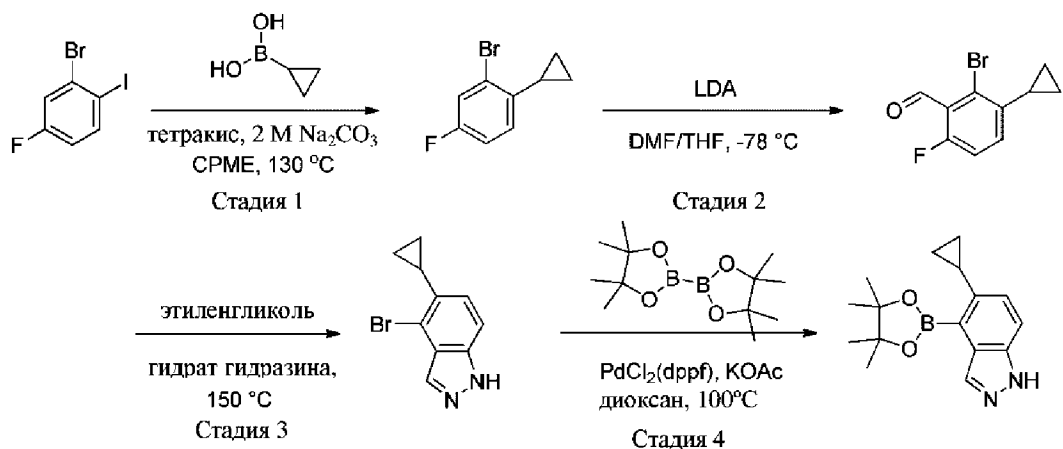
1-(4-(5-Хлор-6-(5-циклопропил-1Н-индазол-4-ил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0290] **Пример 23** получали, как описано в **способе 1**, с применением (5-циклопропил-1Н-индазол-4-ил)бороновой кислоты (см. синтез ниже) на **стадии 7**, и при этом исключалась **стадия 8-3**. масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92-13,19 (1 H, m), 8,02-8,21 (1 H, m), 7,47-7,60 (2 H, m), 7,02-7,09 (1 H, m), 6,80-6,93 (1 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m),

5,71–5,82 (1 H, m), 3,80–3,96 (4 H, m), 3,60–3,72 (4 H, m), 1,55–1,74 (1 H, m), 0,72–0,79 (2 H, m), 0,58–0,71 (2 H, m).

(5-Циклопропил-1Н-индазол-4-ил) бороновая кислота



[0291] **Стадия 1: 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензол.** В 2-л круглодонную колбу при температуре окружающей среды добавляли 2-бром-4-фтор-1-йодбензол (22 г, 73,1 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (12,6 г, 146 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (1,1 л). Добавляли Na_2CO_3 (2 М водн.; 183 мл) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного N_2 в течение 20 минут. Добавляли тетраакис (8,45 г, 7,31 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного N_2 в течение 20 минут. Реакционную смесь затем переносили в 5-л автоклав в атмосфере N_2 и нагревали до 130°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью диэтилового эфира (200 мл). К фильтрату добавляли воду (500 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2 × 300 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 100% петролейный эфир) с получением 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензола. GC-MS масса/заряд: 214/216 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36–7,23 (m, 1H), 6,95 (dt, $J=7,0$, 1,5 Гц, 2H), 2,09 (ddd, $J=13,8$, 8,5, 5,4 Гц, 1H), 1,12–0,88 (m, 2H), 0,76–0,50 (m, 2H).

[0292] **Стадия 2: 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид.** В 500-мл круглодонную колбу добавляли 2-бром-1-циклопропил-4-

фторбензол (6,5 г, 30,2 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) в атмосфере N_2 . По каплям добавляли LDA (18,1 мл, 36,3 ммоль, 2 М в THF, 1,2 эквив.) при $-78^\circ C$ (внутреннюю температуру поддерживали на уровне от $-65^\circ C$ до $-70^\circ C$) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. DMF (6 мл) затем добавляли по каплям к реакционной смеси (внутреннюю температуру поддерживали на уровне от $-65^\circ C$ до $-70^\circ C$) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. при $-78^\circ C$. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и медленно нагревали до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и органический слой отделяли и промывали с помощью солевого раствора (2 $\times$ 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0–2% EtOAc/гексан) с получением 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегида. GC-MS масса/заряд: 242 ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,43 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,26–7,12 (m, 1H), 7,06 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,15 (td, $J=8,4, 4,3$ Гц, 1H), 1,17–0,94 (m, 2H), 0,78–0,52 (m, 2H).

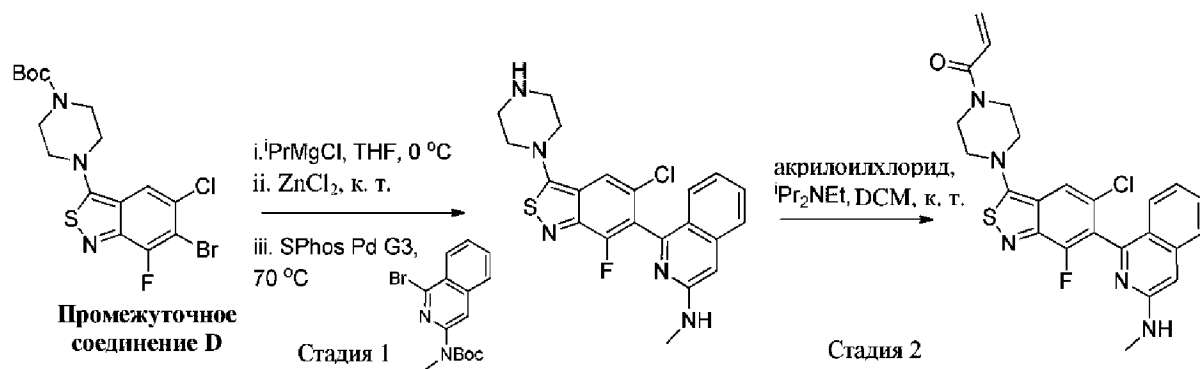
[0293] **Стадия 3: 4-бром-5-циклопропил-1H-индазол.** В 100-мл герметизированную пробирку добавляли 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид (4 г, 16,5 ммоль) и гидрат гидразина (4,0 мл, 82 ммоль) в этиленгликоле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при $90^\circ C$ и затем нагревали до $150^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли ледяную воду (40 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 $\times$ 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 $\times$ 40 мл) и солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным водным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0–20% EtOAc/гексан) с получением 4-бром-5-циклопропил-1H-индазола. Соединение очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (УМС: C_{18} , 150 $\times$ 20

мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% TFA в воде и ацетонитрил; расход: 15 мл/мин.) с получением чистого соединения. MS (ESI в режиме регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд: 237/239,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,21 (tt, $J=8,5, 5,3$ Гц, 1H), 1,24–0,87 (m, 2H), 0,93–0,33 (m, 2H).

[0294] **Стадия 4: 5-циклопропил-1H-индазол-4-ил) бороновая кислота.** В 100-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-циклопропил-1H-индазол (0,62 г, 2,6 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,996 г, 3,92 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл); добавляли ацетат калия (0,77 г, 7,84 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного N_2 в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,213 г, 0,261 ммоль); реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного N_2 в течение 10 минут, затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0–50% EtOAc/гексан). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонка Grace; 0–70% MeCN/вода) с получением 5-циклопропил-1H-индазол-4-ил) бороновой кислоты. MS (ESI в режиме регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд: 285,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,13 (q, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,8, 1,4$ Гц, 1H), 2,78–2,60 (m, 1H), 1,38 (d, $J=1,4$ Гц, 12H), 1,07–0,85 (m, 2H), 0,75–0,48 (m, 2H).

Пример 24

1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-(метиламино)-1-изохинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0295] Стадия 1: 1-(5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол-6-ил)-N-метилизохинолин-3-амин. В раствор трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 30 мг, 0,067 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл) при 0 °С добавляли раствор хлорида изопропилмагния (2,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,050 мл, 0,100 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин. перед добавлением хлорида цинка (1,9 М раствор в 2-метилтетрагидрофуране, 0,053 мл, 0,100 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 40 мин. Затем реакционную смесь переносили во флакон, содержащий Sphos Pd G3 (5,76 мг, 6,66 мкмоль) и трет-бутил-(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамат (24,7 мг, 0,073 ммоль, см. синтез ниже), и нагревали до 70 °С в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 6-20% MeOH в DCM обеспечивала получение 1-(5-хлор-7-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол-6-ил)-N-метилизохинолин-3-амин. масса/заряд (ESI, +ve) 428,1 (M+H)⁺.

[0296] Синтез трет-бутил (1-бромизохинолин-3-ил) (метил) карбамата. В раствор 1-бромизохинолин-3-амин (200 мг, 0,897 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в тетрагидрофуране (5 мл) при к. т. добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,79 мл, 1,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. перед добавлением раствора Вос-ангидрида (0,208 мл, 0,897 ммоль) в THF

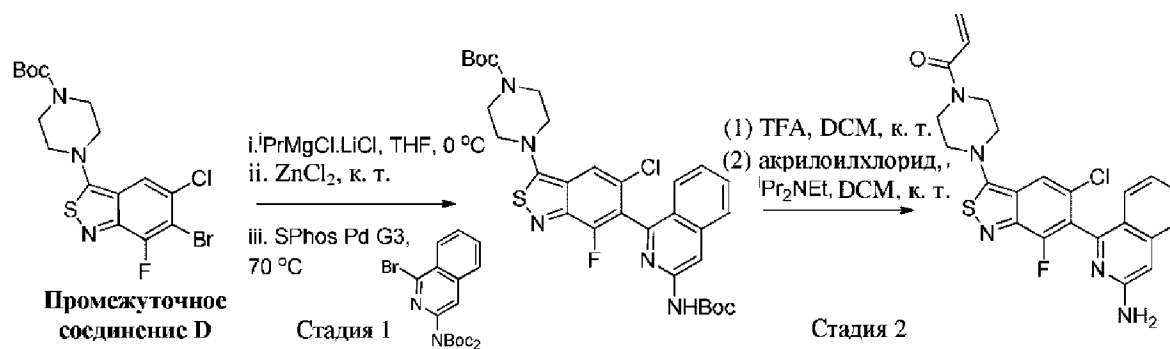
(1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. перед разбавлением с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0–20% EtOAc в гептане обеспечивала получение *трет*-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата. *масса/заряд* (ESI, +ve) 345,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0297] В раствор *трет*-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата (140 мг, 0,433 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при к. т. добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 22,52 мг, 0,563 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин. перед добавлением метилиодида (0,033 мл, 0,520 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0–10% EtOAc в гептане обеспечивала получение *трет*-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,25 (d, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,88–7,95 (m, 2H), 7,79 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). *масса/заряд* (ESI, +ve) 359,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0298] **Стадия 2: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-(метиламино)-1-изохинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.** Процедура аналогична способу 1, стадии 8–2. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0–14% MeOH в DCM на протяжении 15 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,72–6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15–6,28 (m, 1H), 5,68–5,81 (m, 1H), 3,87–3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H). *масса/заряд* (ESI, +ve) 482,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 25

[0299] 1-(4-(6-(3-Амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0300]

Стадия

1:

трет-бутил-4-(6-(3-(трет-

бутоксикарбонил)амино)изохинолин-1-ил)-5-хлор-7-

фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Процедура

аналогична примеру 25, стадии 1, применяли раствор 1,3 М хлорида изопропилмагния-лития в THF вместо раствора хлорида изопропилмагния и бис(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбонат (синтез ниже) вместо трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата. масса/заряд (ESI, +ve) 614,2 (M+H)⁺.

[0301]

Синтез

бис(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-

изохинолинил)-2-имидодикарбоната. В раствор 1-бромизохинолин-3-

амина (1,0 г, 4,48 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли Вос-ангидрид (3,12 мл, 13,45 ммоль) и DMAP (0,055 г, 0,448 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (100 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% EtOAc в гептане на протяжении 15 мин. обеспечивала получение бис(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбоната. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 1,44 (s, 18H). масса/заряд (ESI, +ve) 267,0 (M+H)⁺.

[0302]

Стадия 2: 1-(4-(6-(3-амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-

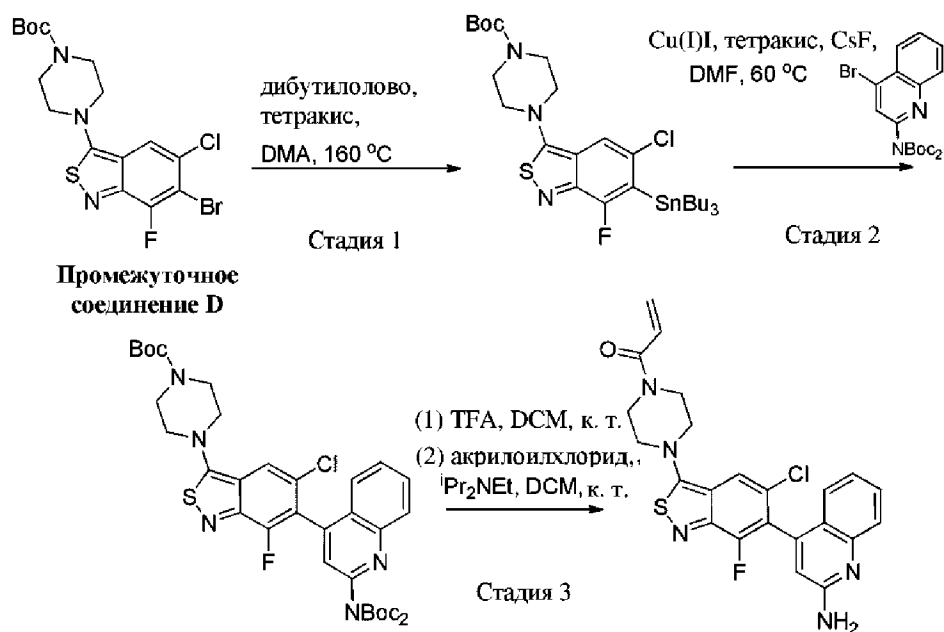
фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на стадии 8-1 вместо 4 М HCl в диоксане/MeOH применяли TFA в DCM. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с

элюированием с помощью 0–12% MeOH в DCM. Данный материал затем подвергали SFC-очистке: колонка с использованием диола (21,2×250 мм, 5 мкм) с применением 17% (20 mM NH₃ в MeOH) в сверхкритическом CO₂ (общий расход составлял 7 г/мин.), с получением 1-(4-(6-(3-амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,39 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, *J*=10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,2 (dd, *J*=1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,70 (dd, *J*=1,5, 10,8 Гц, 1H), 3,82–3,93 (m, 4H), 3,50–3,66 (m, 4H). масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)⁺.

Пример 26

1-(4-(6-(2-Амино-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0303] Стадия 1: **трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(трибутилстаннил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.**

Раствор трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 320 мг, 0,710 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдиистаннана (824 мг, 1,420 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (82 мг, 0,071 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в *N,N*-диметилацетамиде (5 мл) нагревали в герметизированном флаконе при воздействии микроволн при 160 °C в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл),

солевым раствором (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0–30% EtOAc в гептане обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(трибутилстаннил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. *масса/заряд* (ESI, +ve) 662,2 (M+H)⁺.

[0304] **Стадия 2: 2-метил-2-пропанил-4-(6-(2-(бис((2-метил-2-пропанил)окси)карбонил)амино)-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинкарбоксилат.** Раствор ди-*трет*-бутил-(4-бромхинолин-2-ил)-2-имидодикарбоната (19,2 мг, 0,045 ммоль, полученный аналогично бис(2-метил-2-пропанил)(1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбонату из **примера 26** с применением 4-бромхинолин-2-амин (Ark Pharm Inc. Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США) в качестве исходного материала, *трет*-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(трибутилстаннил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,030 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6,99 мг, 6,05 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США), иодида меди(I) (1,153 мг, 6,05 мкмоль) и фторида цезия (13,79 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали в герметизированном флаконе при 60°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0–50% EtOAc в гептане обеспечивала получение 2-метил-2-пропанил-4-(6-(2-(бис((2-метил-2-пропанил)окси)карбонил)амино)-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинкарбоксилата. *масса/заряд* (ESI, +ve) 714,2 (M+H)⁺.

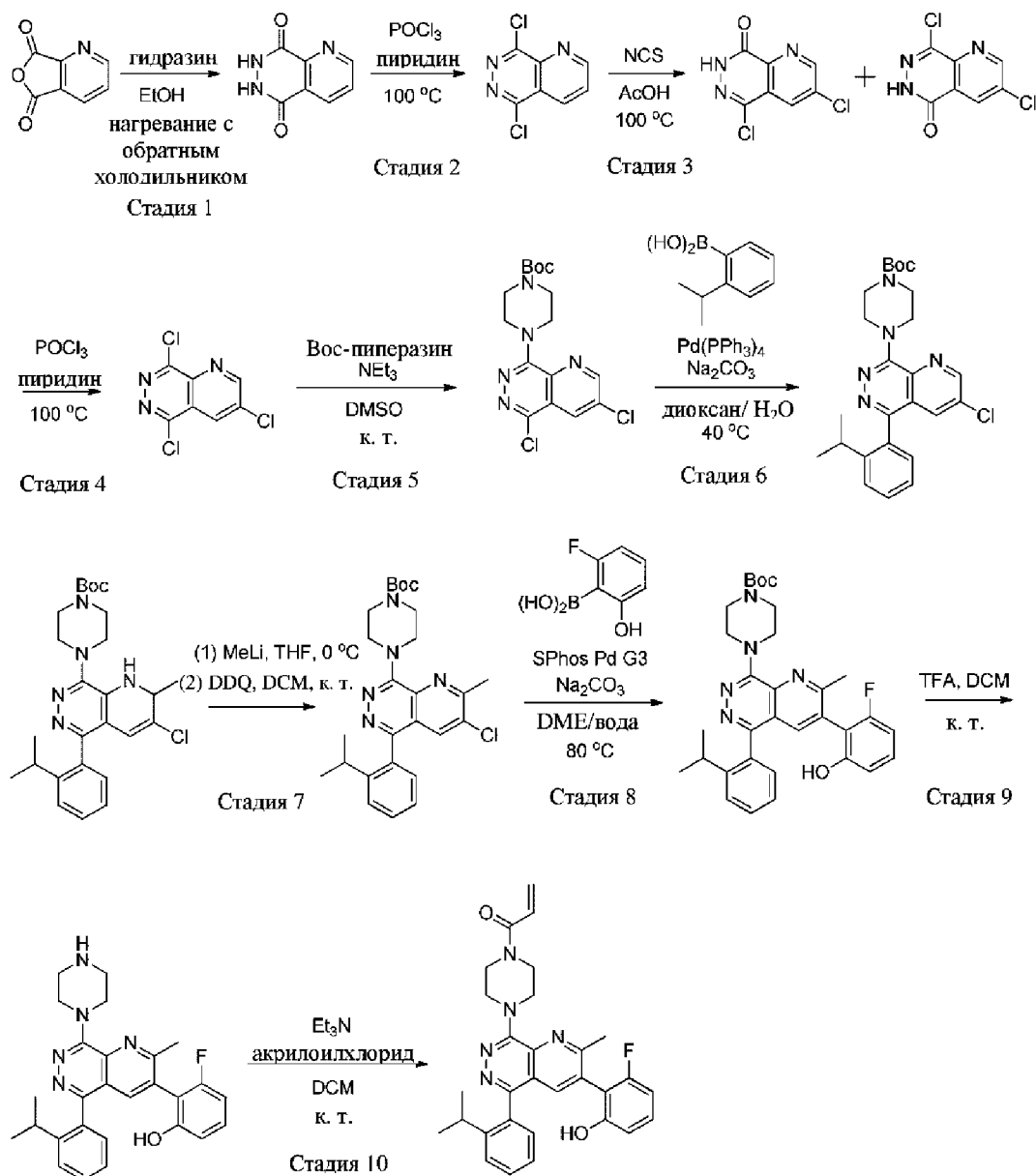
[0305] **Стадия 3: 1-(4-(6-(2-амино-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.**

Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на **стадии 8-1** вместо 4 М HCl в диоксане/MeOH применяли TFA в DCM. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42–7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03–7,08 (m, J=7,6

Гц, 1H), 6,67–6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, $J=1,8, 16,6$ Гц, 1H), 5,72 (dd, $J=1,8, 10,6$ Гц, 1H), 3,87–3,93 (m, 4H), 3,56–3,66 (m, 4H).
масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)⁺.

Пример 27

1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-5-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



[0306] **Стадия 1:** 6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дион. Гидразин (1,26 мл, 40,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,3-пиридиндикарбонового ангидрида (4,00 г, 26,8 ммоль) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. перед охлаждением до к. т. и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6,7-

дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-диона, который применяли непосредственно на следующей стадии. масса/заряд (ESI) M+H: 164,1.

[0307] **Стадия 2: 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин.** Пиридин (4,57 мл, 53,7 ммоль) добавляли к смеси неочищенного 6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-диона (4,38 г, 26,8 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (20,1 мл, 215 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (250 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин. перед экстрагированием с помощью EtOAc (250 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (200 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазина. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,41 (1 H, dd, J=4,30, 1,56 Гц) 8,65 (1 H, dd, J=8,41, 1,56 Гц) 8,02 (1 H, dd, J=8,41, 4,30 Гц). масса/заряд (ESI) M+H: 200,0.

[0308] **Стадия 3: 3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8 (7H)-он и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5 (6H)-он.** N-хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) добавляли к перемешиваемому раствору 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазина (950 мг, 4,75 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (634 мг, 4,75 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали три раза с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 75% EtOAc в гептане) обеспечивала получение региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8 (7H)-

онового соединения и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она. масса/заряд (ESI) M+H: 215,9.

[0309] **Стадия 4: 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазин.** Пиридин (2,024 мл, 23,79 ммоль) добавляли к региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она и 3,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она (2,57 г, 11,90 ммоль) в оксихлориде фосфора (8,90 мл, 95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (150 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин. перед экстрагированием с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,27 (1 H, d, J=2,35 Гц) 8,58 (1 H, d, J=2,35 Гц). масса/заряд (ESI) M+H: 233,9.

[0310] **Стадия 5: трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат.** 1-Вос-пиперазин (278 мг, 1,494 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина (292 мг, 1,245 ммоль) и триэтиламина (0,350 мл, 2,491 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. перед разбавлением с помощью EtOAc (75 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 25% ацетона в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата, первого из двух элюируемых региоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,01 (1 H, d, J=2,54 Гц) 8,43 (1 H, d, J=2,54 Гц) 4,04-4,15 (4 H, m) 3,64-3,70 (4 H, m) 1,50 (9 H, s). масса/заряд (ESI) M+H: 384,0.

[0311] **Стадия 6: трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-**

изопропилфенил) пиридо [2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-

карбоксилат. Трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо [2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилат (199 мг, 0,518 ммоль), 2-изопропилфенилбороновую кислоту (93 мг, 0,570 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США), тетракис(трифенилфосфин)палладий (59,8 мг, 0,052 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и карбонат натрия (2 М водный, 1,036 мл, 2,072 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси исходного материала и необходимого продукта. Смесь повторно подвергали условиям первоначальной реакции с применением меньшего количества 2-изопропилфенилбороновой кислоты (56 мг, 0,342 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 2-изопропилфенилбороновой кислоты (28 мг, 0,171 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил) пиридо [2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,95 (1 H, d, J=2,35 Гц) 7,72 (1 H, d, J=2,54 Гц) 7,45-7,53 (2 H, m) 7,26-7,33 (1 H, m) 7,16-7,21 (1 H, m) 4,04-4,23 (4 H, m) 3,66-3,73 (4 H, m) 2,67 (1 H, spt, J=6,75 Гц) 1,48 (9 H, s) 1,16 (3 H, d, J=6,85 Гц) 1,03 (3 H, d, J=6,85 Гц). масса/заряд (ESI) M+H: 468,2.

[0312] Стадия 7: трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил) -

2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилат.

Метиллитий (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,137 мл, 0,219 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил) пиридо[2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата (93 мг, 0,199 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. перед обеспечением нагревания до 0°C и ее перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли дополнительное количество метиллития (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,068 мл, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. перед обеспечением нагревания до 0°C и ее перемешивали в течение еще 15 мин. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата. масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 484,3.

[0313] 4,5-Дихлор-3,6-диоксо-1,4-циклогексадиен-1,2-дикарбонитрил (45,0 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата (96 мг, 0,198 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и промывали с помощью воды (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d] пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, CHCl_3 - d) δ 7,72 (1 H, s) 7,51-7,55 (2 H, m) 7,32-7,37 (1 H, m) 7,22-7,27 (1 H, m) 4,08-4,25 (4 H, m) 3,71-3,79 (4 H, m) 2,87 (3 H, s) 2,73 (1 H, spt, $J=6,68$ Гц) 1,54 (9 H, s) 1,21 (3 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,07 (3 H, d, $J=6,85$ Гц). масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 482,1.

[0314] Стадия 8: **трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилат.**

Трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилат (78 мг, 0,162 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (101 мг, 0,647 ммоль, Combi-Blocks), Sphos Pd G3 (14,00 мг, 0,016 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,324 мл, 0,647 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) в атмосфере аргона и затем нагревали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали с помощью воды (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение *трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата* (66 мг, 0,118 ммоль, выход 73,1%). масса/заряд (ESI) M+N: 558,2.

[0315] Стадия 9: **3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил) фенол.**

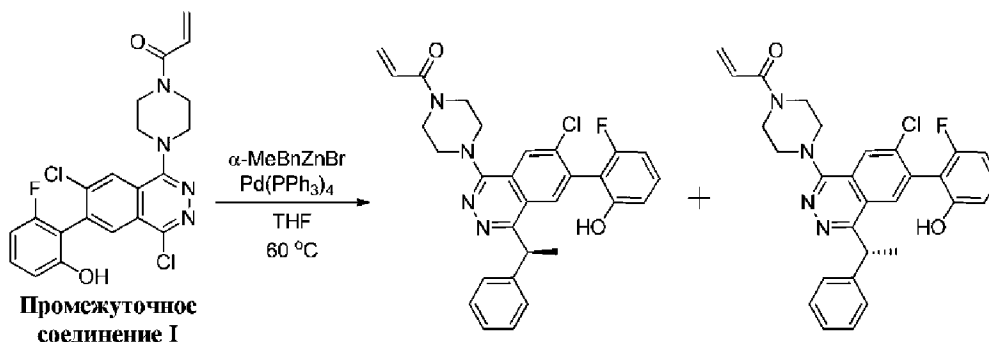
Трифторуксусную кислоту (0,2 мл, 2,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-карбоксилата* (64 мг, 0,115 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного **3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил) фенола.** масса/заряд (ESI) M+N: 458,1.

[0316] Стадия 10: **1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил) пиперазин-1-ил) проп-2-ен-1-он.** Акрилоилхлорид (9,45 мкл, 0,116 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси **3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-**

2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил) фенола (53 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,049 мл, 0,348 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-5-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35-7,43 (2 H, m) 7,10-7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, J=16,63, 8,22 Гц) 6,59-6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, J=16,82, 1,57 Гц) 5,78 (1 H, dd, J=10,56, 1,37 Гц) 4,10-4,38 (4 H, m) 3,80-4,03 (4 H, m) 2,60-2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91-1,08 (6 H, m). масса/заряд (ESI) M+H: 512,3.

Пример 28

1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1R)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он и 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1S)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он

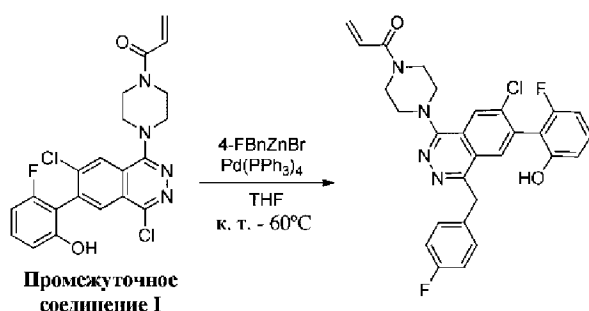


[0317] Смесь бромида α-метилбензилцинка (0,5 М в THF, 492 мкл, 0,246 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (5,68 мг, 4,92 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**промежуточное соединение I**, 22 мг, 0,049 ммоль) перемешивали при 60°C в герметизированном флаконе в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и

хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1R)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она и 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1S)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19-7,31 (5 H, m) 7,10-7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, $J=16,73, 10,66$ Гц) 6,62-6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, $J=16,82, 1,96$ Гц) 5,80 (1 H, dd, $J=10,66, 1,86$ Гц) 4,94-5,01 (1 H, m) 3,93-4,03 (4 H, m) 3,49-3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, $J=7,04$ Гц). масса/заряд (ESI) $M+H$: 517,1.

Пример 29

1-(4-(7-Хлор-4-(4-фторбензил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



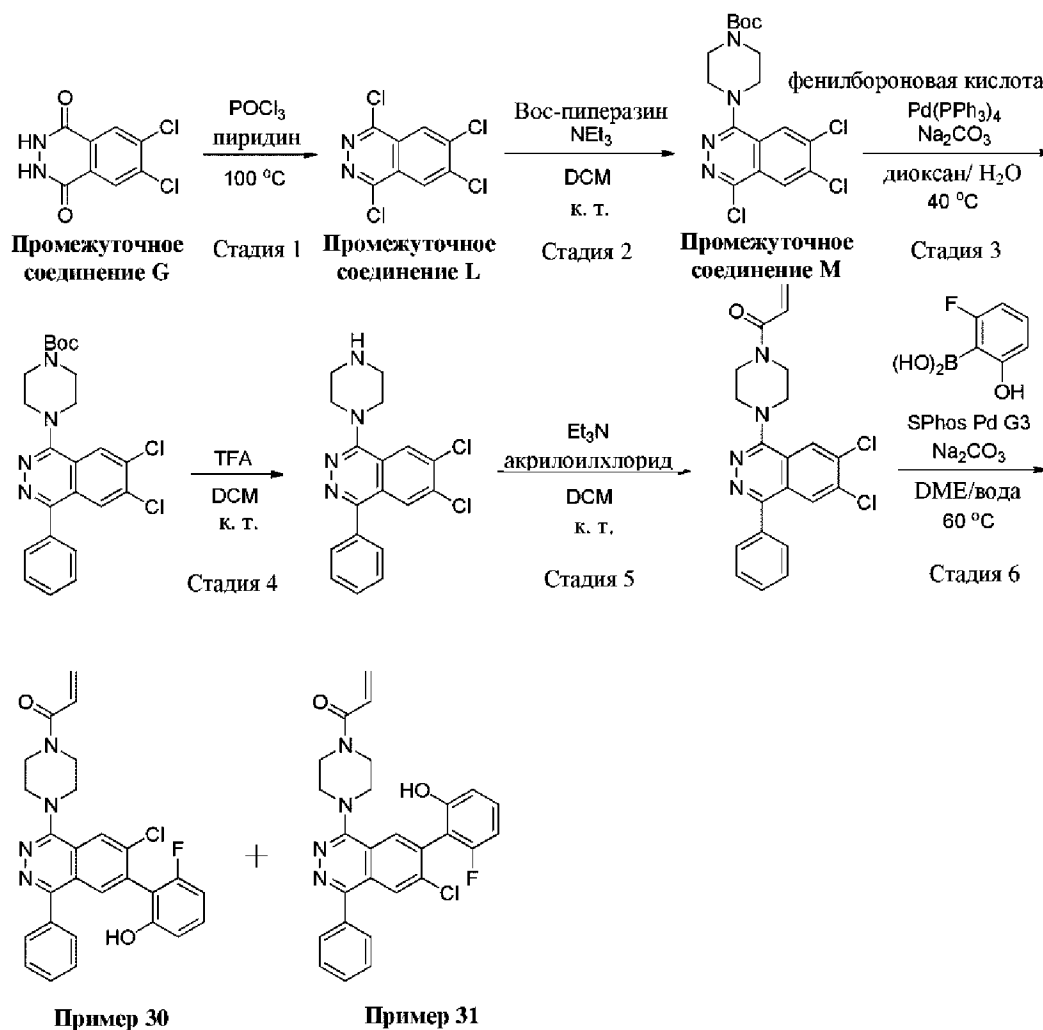
[0318] Хлорид 4-фторбензилцинка (0,5 М в THF, 0,089 мл, 0,044 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**промежуточное соединение I**, 18 мг, 0,040 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (4,65 мг, 4,02 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в тетрагидрофуране (0,1 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед нагреванием до 40°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлорида 4-фторбензилцинка (0,089 мл, 0,044 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение еще 16 ч. Добавляли дополнительное количество хлорида 4-фторбензилцинка (0,089 мл, 0,044 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка

остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение

1-(4-(7-хлор-4-(4-фторбензил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26-7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, $J=8,71$ Гц) 6,69-6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, $J=16,92$, 1,86 Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 4,54-4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m). масса/заряд (ESI) M^+H : 521,2.

Примеры 30 и 31

2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 30) и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 31)



[0319] Стадия 1: 1,4,6,7-тетрахлорфталазин (промежуточное соединение L). Пиридин (431 мкл, 5,28 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона

(промежуточное соединение G, 610 мг, 2,64 ммоль) в оксихлориде фосфора (2,4 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. затем охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (75 мл) при ~10°C. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали с помощью воды с получением 1,4,6,7-тетрахлорфталазина. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,43 (2 H, s). масса/заряд (ESI) M+N: 266,9.

[0320] Стадия 2: трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M). 1-Вос-пиперазин (340 мг, 1,824 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1,4,6,7-тетрахлорфталазина (промежуточное соединение L, 543 мг, 2,027 ммоль) и триэтиламина (0,846 мл, 6,08 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество 1-вос-пиперазина (340 мг, 1,824 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 23 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,35 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 3,68-3,75 (4 H, m) 3,45-3,52 (4 H, m) 1,51 (9 H, s). масса/заряд (ESI) M+N: 417,0.

[0321] Стадия 3: трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M, 95 мг, 0,227 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (26,3 мг, 0,023 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США), фенилбороновую кислоту (27,7 мг, 0,227 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,341 мл, 0,682 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (1 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия (26,3 мг, 0,023

ммоль) и фенилбороновой кислоты (13,5 мг, 0,113 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,13 (1 H, s) 8,07 (1 H, s) 7,62–7,67 (2 H, m) 7,50–7,55 (3 H, m) 3,65–3,74 (4 H, m) 3,44–3,53 (4 H, m) 1,47 (9 H, s). масса/заряд (ESI) M+H: 459,1.

[0322] **Стадия 4: 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин.** Трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 0,148 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (1 мл, 13,46 ммоль) при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали два раза с помощью DCM (25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазина, который применяли непосредственно на следующей стадии. масса/заряд (ESI) M+H: 359,0.

[0323] **Стадия 5: 1-(4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.** Акрилоилхлорид (0,013 мл, 0,162 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазина (53 мг, 0,148 ммоль) и триэтиламина (0,062 мл, 0,443 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-

ил) проп-2-ен-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,20 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,66–7,75 (2 H, m) 7,54–7,62 (3 H, m) 6,66 (1 H, dd, $J=^16,63, 10,37$ Гц) 6,37 (1 H, dd, $J=^16,82, 1,96$ Гц) 5,78 (1 H, dd, $J=^10,56, 1,96$ Гц) 3,85–4,04 (1 H, m) 3,53–3,72 (1 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 431,2.

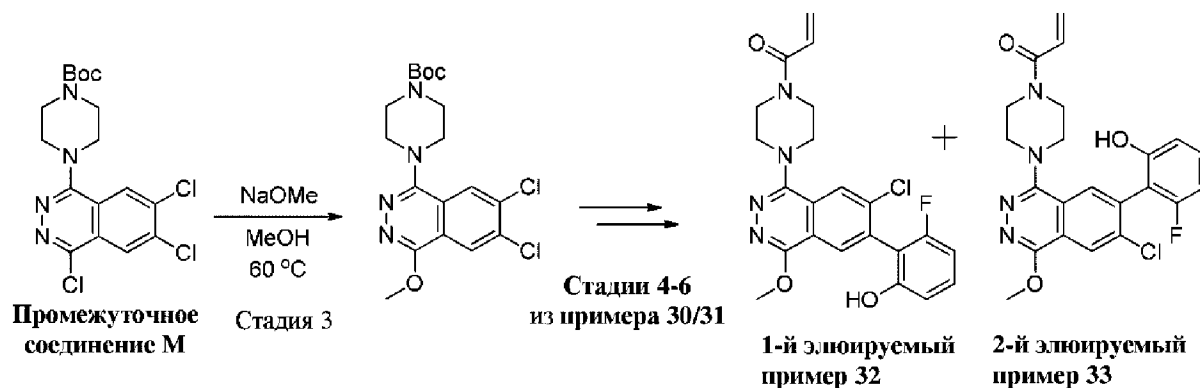
[0324] **Стадия 6: 2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол.** 1-(4-(6,7-Дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (43 мг, 0,104 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновую кислоту (17,84 мг, 0,114 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), Sphos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,156 мл, 0,312 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (8,92 мг, 0,057 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и SPhos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси из двух региоизомерных продуктов. Препаративная хроматография с обращенной фазой (XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 150 × 30 мм; от 35 до 55% (0,1% TFA в воде) в (0,1% TFA в ацетонитриле); расход=30 мл/мин.) обеспечивала получение разделенных региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие отдельные региоизомеры, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM, и органические экстракты концентрировали под вакуумом. Разделенные региоизомеры дополнительно по отдельности очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане). **2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-**

фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 30) представлял собой первый элюируемый региоизомер, получаемый в результате проведения препаративной хроматографии с обращенной фазой. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62–7,69 (2 H, m) 7,45–7,51 (3 H, m) 7,24–7,32 (1 H, m) 6,81–6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, $J=8,41$ Гц) 6,65 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,38 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц) 3,86–4,02 (4 H, m) 3,57–3,76 (4 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 489,0.

2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 31) представлял собой второй элюируемый региоизомер, получаемый из колонки с обращенной фазой. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68–7,73 (2 H, m) 7,53–7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td, $J=8,22, 6,65$ Гц) 6,88 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,78 (1 H, t, $J=8,61$ Гц) 6,57 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,73, 1,66$ Гц) 5,71 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 3,78–3,89 (4 H, m) 3,51–3,73 (4 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 489,1.

Примеры 32 и 33

2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 32) и **2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 33)**



[0325] Примеры 32 и 33 получали аналогичным с примерами 30 и 31 способом за исключением стадии 3, которую изменяли следующим образом.

[0326] Стадия 3: *трет*-бутил-4-(6,7-дихлор-4-метоксифталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилат. *Трет*-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил) пиперазин-1-карбоксилат

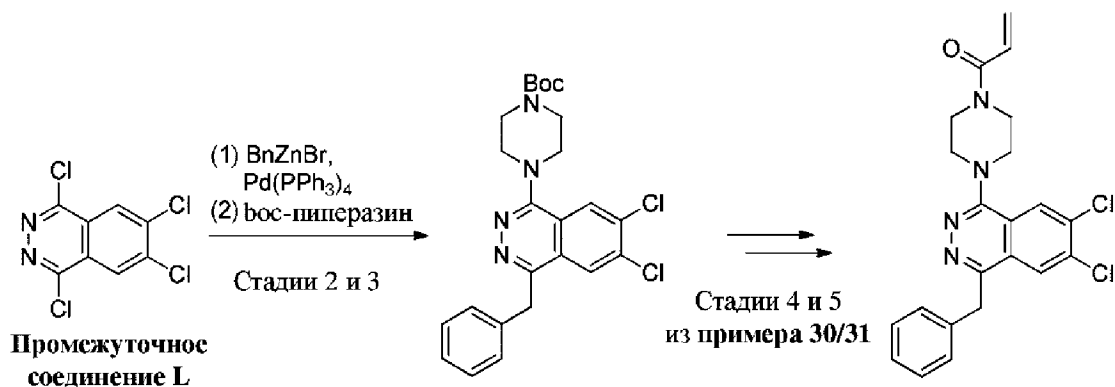
(промежуточное соединение М, 198 мг, 0,474 ммоль) и метоксид натрия (25% раствор в метаноле, 2 мл, 8,75 ммоль) смешивали в герметизированном флаконе. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-метоксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,29 (1 H, s) 8,08 (1 H, s) 4,22 (3 H, s) 3,68–3,73 (4 H, m) 3,33–3,38 (4 H, m) 1,51 (9 H, s). масса/заряд (ESI) M+H: 413,1.

[0327] Со стадии 6. Первый элюируемый региоизомер: 2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 32) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,23 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, *J*=8,31, 6,46 Гц) 6,88 (1 H, d, *J*=8,22 Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, *J*=¹6,82, 10,56 Гц) 6,37 (1 H, dd, *J*=¹6,82, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, *J*=¹0,47, 1,86 Гц) 4,18 (3 H, s) 3,79–4,05 (4 H, m) 3,34–3,54 (4 H, m). масса/заряд (ESI) M+H: 443,1.

[0328] Второй элюируемый региоизомер: 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 33) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, *J*=8,27, 6,55 Гц) 6,89 (1 H, d, *J*=8,22 Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,60 (1 H, dd, *J*=¹7,02, 10,56 Гц) 6,30 (1 H, dd, *J*=¹6,82, 1,76 Гц) 5,75 (1 H, dd, *J*=¹0,56, 1,76 Гц) 4,22 (3 H, s) 3,67–3,98 (4 H, m) 3,25–3,55 (4 H, m). масса/заряд (ESI) M+H: 443,1.

Пример 34

1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6,7-дихлорфталазин



[0329] **Пример 34** получали аналогичным с **примерами 30 и 31** способом за исключением **стадии 6**, которую исключали, и **стадий 2 и 3**, которые изменяли следующим образом.

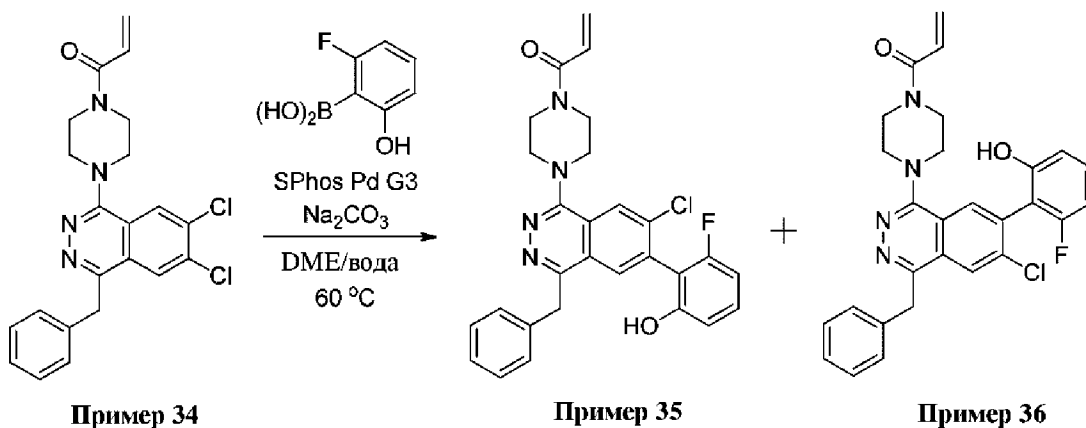
[0330] **Стадии 2 и 3:** *трет*-бутил-4-(4-бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Бромид бензилцинка (0,5 М в THF, 1,926 мл, 0,963 ммоль) добавляли в герметизированный флакон, содержащий 1,4,6,7-тетрахлорфталазин (**промежуточное соединение L**, 258 мг, 0,963 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (111 мг, 0,096 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 1-*бос*-пиперазин (1,79 г, 9,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение *трет*-бутил-4-(4-бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,11 (1 H, s) 8,10 (1 H, s) 7,27-7,35 (4 H, m) 7,20-7,25 (1 H, m) 4,59 (2 H, s) 3,69-3,74 (4 H, m) 3,44-3,49 (4 H, m) 1,52 (9 H, s). масса/заряд (ESI) M+H: 473,1. масса/заряд (ESI) M+H: 473,1.

[0331] **Со стадии 5:** 1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6,7-дихлорфталазин. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,13 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,28-7,36 (4 H, m) 7,20-7,26 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, *J*=16,82, 10,56 Гц) 6,37 (1 H, dd, *J*=16,82, 1,57 Гц)

5,78 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 4,61 (2 H, s) 3,83–4,01 (4 H, m) 3,48–3,62 (4 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 427,1.

Примеры 35 и 36:

2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 35) и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-1-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 36)



[0332] **1-(4-(4-Бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил) пиперазин-1-ил) проп-2-ен-1-он. (Пример 34, 35 мг, 0,082 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновую кислоту (12,77 мг, 0,082 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3 (7,09 мг, 8,19 мкмоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,123 мл, 0,246 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (0,3 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси из двух региоизомерных продуктов. Препаративная хроматография с обращенной фазой (XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 150 × 30 мм; от 20 до 90% (0,1% TFA в воде) в (0,1% TFA в ацетонитриле); расход=30 мл/мин.) обеспечивала получение частично разделенных региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие региоизомеры, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора**

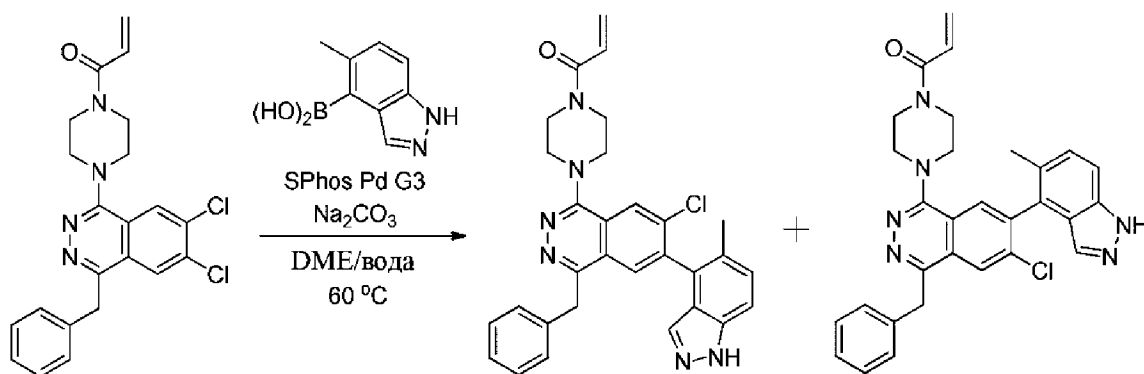
бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM, и органические экстракты концентрировали под вакуумом. **2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-**

фторфенол (пример 35) представлял собой первый региоизомер, элюируемый в ходе проведения препаративной хроматографии с обращенной фазой, и содержал примерно 36% второго элюируемого региоизомера. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,13 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,12-7,37 (6 H, m) 6,91 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,77 (1 H, t, $J=8,61$ Гц) 6,64 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,37 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96$ Гц) 4,55 (2 H, s) 3,34-4,01 (8 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 503,1. **2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-1-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-**

фторфенол (пример 36) представлял собой второй элюируемый региоизомер. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26-7,36 (5 H, m) 7,19-7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, $J=8,41$ Гц) 6,76 (1 H, t, $J=8,31$ Гц) 6,58 (1 H, dd, $J=16,82, 10,76$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,75 (1 H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц) 4,54 (2 H, s) 3,32-3,93 (8 H, m). масса/заряд (ESI) $M+H$: 503,1.

Пример 37

1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)фталазин и 1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)фталазин



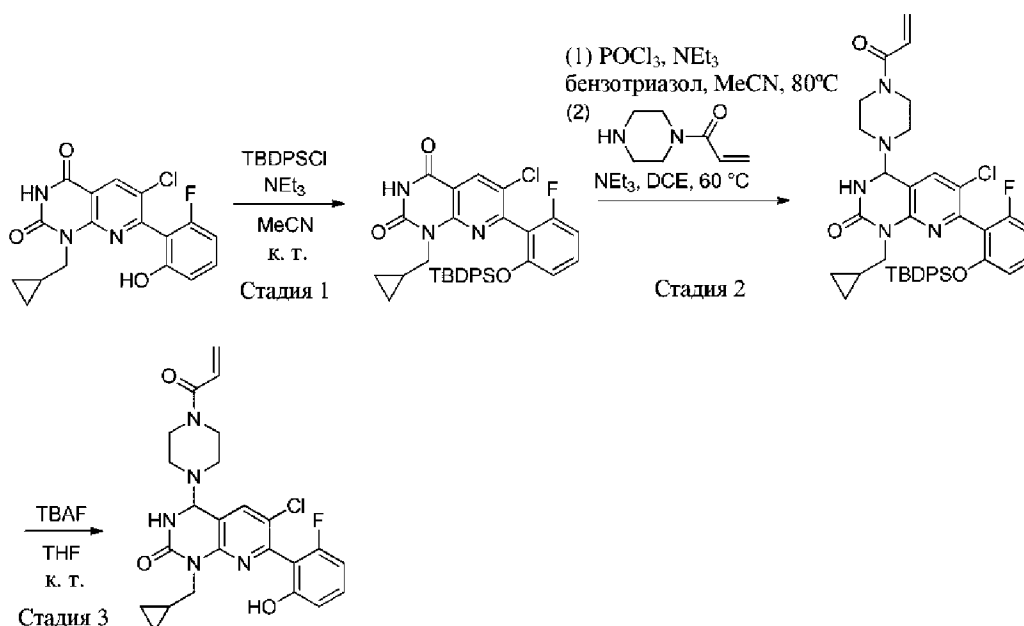
Пример 34

[0333] **Пример 37** получали аналогично **примерам 35 и 36** с использованием 5-метил-1h-индазол-4-илбороновой кислоты (Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) вместо 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты. В данном варианте осуществления

два региоизомерных продукта не были разделены. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19–7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,60 (0,6 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,38 (0,4 H, dd, $J=16,63$, 1,76 Гц) 6,32 (0,6 H, dd, $J=16,82$, 1,76 Гц) 5,79 (0,4 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 5,73 (0,6 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74–4,06 (4 H, m) 3,46–3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s). масса/заряд (ESI) $M+H$: 523.

Пример 38

6-Хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



[0334] Исходный материал для **примера 38** получали с применением **способа 8**, **стадии 1–4**, с использованием реагентов: 2,5,6-трихлорникотиновой кислоты (**стадия 1**), аминотетрагидропиранина (**стадия 2**), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (**стадия 4**, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и карбоната натрия (**стадия 4**).

[0335] **Стадия 1:** 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Трет-бутилхлордифенилсилан (0,036 мл, 0,139 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (42 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,464 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). Реакционную

смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, который применяли непосредственно на следующей стадии. масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 599,8.

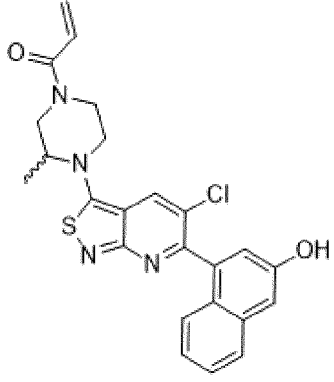
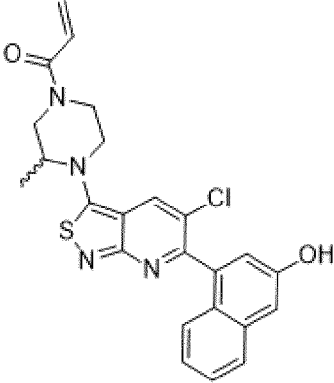
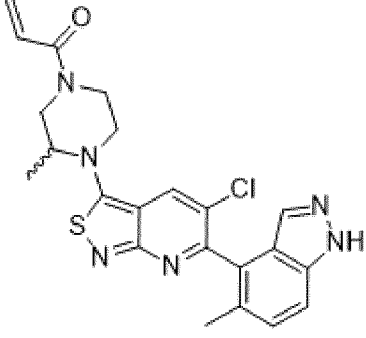
[0336] **Стадия 2: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.** Оксихлорид фосфора (0,087 мл, 0,933 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, 0,117 ммоль), триэтиламина (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (167 мг, 1,400 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный осадок поглощали в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,148 мл, 1,050 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед нагреванием до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный осадок снова поглощали с помощью 1,2-дихлорэтанола (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь

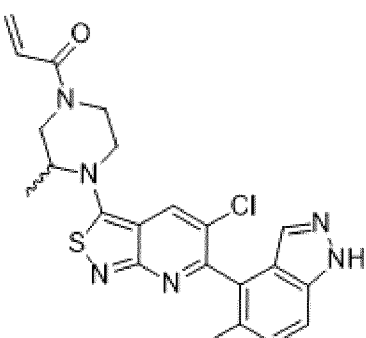
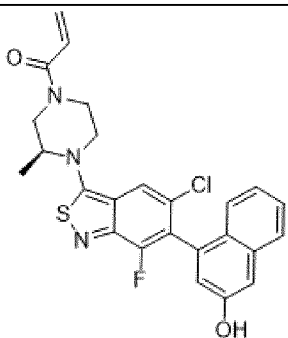
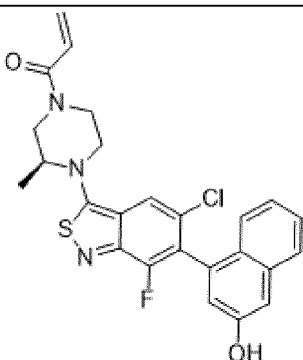
перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-(*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она, который забирали на следующую стадию без дополнительной очистки. масса/заряд (ESI) M+H: 721,8.

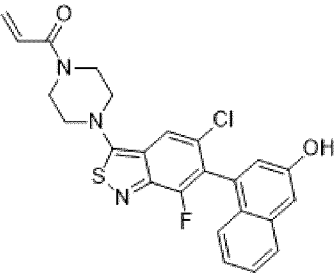
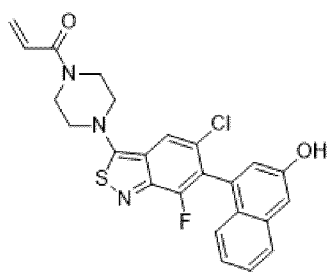
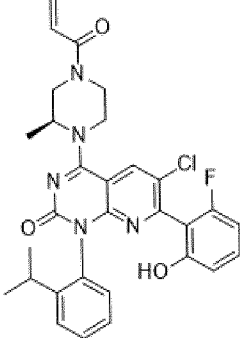
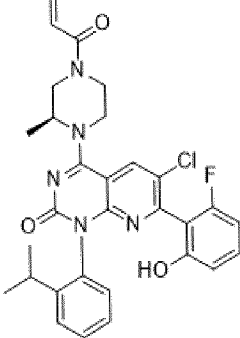
[0337] **Стадия 3: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он.** Фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,025 мл, 0,025 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-(*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она (6 мг, 8,31 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. перед концентрированием под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,04 (1 H, s) 7,26–7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, *J*=8,29 Гц) 6,71 (1 H, t, *J*=8,91 Гц) 6,51 (1 H, dd, *J*=¹6,79, 10,57 Гц) 6,30 (1 H, dd, *J*=¹6,79, 1,45 Гц) 5,72 (1 H, dd, *J*=¹0,47, 1,55 Гц) 4,15 (2 H, br d, *J*=6,43 Гц) 3,69–3,90 (8 H, m) 1,14–1,27 (4 H, m) 0,73–0,88 (1 H, m). масса/заряд (ESI) M+H: 483,8.

Примеры разделенных соединений

№ прим.	Химическая структура	Название	Рацемический SM/условия разделения

2-5-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3 <i>S</i>)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2] тиазоло [3,4- <i>b</i>] пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3 <i>R</i>)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2] тиазоло [3,4- <i>b</i>] пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20×150 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO ₂ , 80 мл/мин., 100 бар) .
2-5-2	 2-ой элюируемый изомер	1-((3 <i>R</i>)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2] тиазоло [3,4- <i>b</i>] пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3 <i>S</i>)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил) [1,2] тиазоло [3,4- <i>b</i>] пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20×150 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO ₂ , 80 мл/мин., 100 бар) .
2-6-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3 <i>S</i>)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1Н-индазол-4-ил) [1,2] тиазоло [3,4- <i>b</i>] пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3 <i>R</i>)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1Н-индазол-	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO ₂ , содержащий 20 mM NH ₃ , 60 г/мин., 102

		4- ил) [1,2]тиазоло[3,4- b]пиридин-3-ил)-3- метил-1- пиперазинил)-2- пропен-1-он	бар)
2-6-2	 2-ой элюируемый изомер	1-((3R)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3S)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO₂, содержащий 20 mM NH₃, 60 г/мин., 102 бар)
1-19-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO₂ (w/ 20 mM NH₃), 100 г/мин., 100 бар).
1-19-2	 2-ой элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO₂ (w/ 20 mM NH₃), 100 г/мин., 100 бар).

3-1-1	 1-й элхируемый изомер	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 60 мл/мин., 100 бар) .
3-1-2	 2-ой элхируемый изомер	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 60 мл/мин., 100 бар) .
8-6-1	 1-й элхируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 120 г/мин, 102 бар) .
8-6-2	 2-ой элхируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 120 г/мин, 102 бар) .

		режим регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд	
1-1	498,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,81-6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, $J=2,9$ Гц, 1 H), 6,19 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,77 (dd, $J=10,5$, 2,2 Гц, 1 H), 3,87 (br d, $J=19,5$ Гц, 4 H), 3,63 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -123,78 (s, 1 F).	
1-2	441,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (d, $J=10,3$, 2,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).	
1-3	450,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,7$, 2,3 Гц, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).	

1-4	464,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1H), 6,31 (dd, $J=1,9, 16,8$ Гц, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 4H).
1-5	432,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, $J=16,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,62 (m, 4H).
1-6	418,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,98 (br s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,68-6,90 (m, 3H), 6,17 (dd, $J=16,6, 2,4$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,53-3,58 (m, 4H).
1-7	498	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,79-10,10 (1 H, m), 8,05-8,12 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,21-7,29 (3 H, m), 7,04-7,09 (1 H, m), 6,76-6,91 (1 H, m), 6,14-6,24 (1 H, m), 5,74-5,81 (1 H, m), 5,02-5,30 (1 H, m), 4,08-4,53 (3 H, m), 3,54-3,81 (6 H, m).
1-8	496	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,83-10,10 (1 H, m), 8,01-8,07 (1 H, m), 7,77-7,84 (1 H, m), 7,39-7,47 (1 H, m), 7,19-7,31 (3 H, m), 7,04-7,10 (1 H, m), 6,80-6,94 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,75-5,83 (1 H, m), 4,38-4,58

		(1 H, m), 4,06-4,27 (2 H, m), 3,51-3,89 (3 H, m), 3,19-3,29 (1 H, m), 1,58-1,74 (2 H, m), 0,90-0,99 (3 H, m).
1-9	467,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,08 (1 H, m), 8,73-8,90 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,72-7,76 (1 H, m), 7,41-7,47 (1 H, m), 7,21-7,28 (3 H, m), 7,04-7,09 (1 H, m), 6,15-6,23 (2 H, m), 5,67-5,72 (1 H, m), 4,90-5,01 (1 H, m), 4,36-4,58 (2 H, m), 4,16-4,31 (1 H, m), 1,54-1,62 (3 H, m).
1-10	470	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,03-13,21 (1 H, m), 8,05-8,11 (1 H, m), 7,53-7,63 (2 H, m), 7,35-7,41 (1 H, m), 6,80-6,99 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,74-5,83 (1 H, m), 4,28-4,55 (2 H, m), 4,15-4,28 (1 H, m), 3,48-3,83 (4 H, m), 2,16-2,22 (3 H, m), 1,17-1,28 (3 H, m).
1-11	512	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,83-10,06 (1 H, m), 8,19-8,25 (1 H, m), 7,76-7,85 (1 H, m), 7,38-7,48 (1 H, m), 7,19-7,30 (3 H, m), 7,03-7,10 (1 H, m), 6,81-6,95 (1 H, m), 6,15-6,27 (1 H, m), 5,74-5,81 (1 H, m), 4,73-4,88 (1 H, m), 4,36-4,59 (2 H, m), 4,13-4,26 (1 H, m), 4,07-4,14 (1 H, m), 3,49-3,80 (5 H, m), 1,72-1,89 (2 H, m).
1-12	511	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,34 (1 H, m), 8,00-8,09 (2 H, m), 7,70-7,77 (2 H, m), 7,53-7,61 (2 H, m), 7,41-7,49 (2 H, m), 7,32-7,41 (2 H, m), 7,18-7,25 (1 H, m), 5,15-5,27 (1

		H, m), 4,31-4,56 (2 H, m), 3,63-3,91 (2 H, m), 3,42-3,60 (2 H, m).
1-13	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,13 (d, <i>J</i> =9,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> =16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> =16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i> =10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 4H).
1-14	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,15 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> =16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> =16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> =10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,80-3,95 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H).
1-15	497,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03-8,12 (1 H, m), 7,68-7,79 (1 H, m), 7,32-7,44 (1 H, m), 7,11-7,26 (3 H, m), 6,98-7,06 (1 H, m), 6,77-6,91 (1 H, m), 6,13-6,26 (1 H, m), 5,73-5,83 (1 H, m), 4,08-4,54 (3 H, m), 3,54-3,80 (7 H, m).
1-16	498,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88-10,15 (1 H, m), 8,08-8,16 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,40-7,48 (1 H, m), 7,18-7,30 (3 H, m), 7,05-7,10 (1 H, m), 6,80-6,92 (1 H, m), 6,15-6,24 (1 H, m), 5,73-5,80 (1 H, m), 4,58-4,71 (1 H, m), 4,26-4,43 (1 H, m), 3,99-4,24 (2 H, m), 3,39-4,00 (6 H, m).

1-17	494,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81–10,05 (1 H, m), 8,06–8,12 (1 H, m), 7,77–7,84 (1 H, m), 7,40–7,47 (1 H, m), 7,19–7,29 (3 H, m), 7,03–7,08 (1 H, m), 6,77–6,88 (1 H, m), 6,19–6,30 (1 H, m), 5,73–5,82 (1 H, m), 4,73–4,86 (2 H, m), 3,82–3,96 (2 H, m), 3,44–3,52 (2 H, m), 1,88–2,14 (4 H, m).
1-18	498,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85–10,08 (1 H, m), 8,07–8,13 (1 H, m), 7,77–7,83 (1 H, m), 7,40–7,48 (1 H, m), 7,22–7,30 (3 H, m), 7,04–7,09 (1 H, m), 6,76–6,92 (1 H, m), 6,15–6,25 (1 H, m), 5,74–5,81 (1 H, m), 5,04–5,29 (1 H, m), 4,10–4,52 (3 H, m), 3,53–3,78 (5 H, m).
1-19	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,90–10,04 (1 H, m), 8,02–8,08 (1 H, m), 7,76–7,82 (1 H, m), 7,38–7,46 (1 H, m), 7,20–7,30 (3 H, m), 7,04–7,08 (1 H, m), 6,79–6,95 (1 H, m), 6,14–6,27 (1 H, m), 5,73–5,81 (1 H, m), 4,38–4,55 (3 H, m), 4,28–4,37 (1 H, m), 4,12–4,26 (1 H, m), 3,46–3,83 (2 H, m), 1,15–1,21 (3 H, m)
1-19-1	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,83–10,08 (1 H, m), 8,04–8,11 (1 H, m), 7,77–7,84 (1 H, m), 7,38–7,48 (1 H, m), 7,19–7,31 (3 H, m), 7,05–7,10 (1 H, m), 6,81–6,98 (1 H, m), 6,16–6,28 (1 H, m), 5,75–5,83 (1 H, m), 4,40–4,59 (1 H, m), 4,16–4,40 (1 H, m), 3,96–4,07 (1 H, m), 3,48–3,83 (3 H, m), 3,16–3,29 (1 H, m), 1,10–1,31 (3 H, m).

1-19-2	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,83-10,10 (1 H, m), 8,03-8,10 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,38-7,48 (1 H, m), 7,19-7,31 (3 H, m), 7,05-7,10 (1 H, m), 6,81-6,98 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,73-5,83 (1 H, m), 4,39-4,56 (2 H, m), 4,15-4,38 (1 H, m), 3,97-4,10 (1 H, m), 3,48-3,84 (3 H, m), 1,13-1,27 (3 H, m).
1-20	454,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83-10,05 (1 H, m), 9,11-9,35 (1 H, m), 8,02-8,07 (1 H, m), 7,76-7,83 (1 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,20-7,28 (3 H, m), 7,02-7,09 (1 H, m), 6,33-6,46 (1 H, m), 6,11-6,22 (1 H, m), 5,69-5,78 (1 H, m), 4,69-4,80 (1 H, m), 4,40-4,49 (1 H, m), 4,31-4,41 (1 H, m), 4,21-4,30 (1 H, m), 3,99-4,09 (1 H, m).
1-21	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85-10,10 (1 H, m), 8,04-8,09 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,19-7,30 (3 H, m), 7,05-7,09 (1 H, m), 6,74-6,99 (1 H, m), 6,09-6,36 (1 H, m), 5,66-5,88 (1 H, m), 4,39-4,57 (2 H, m), 4,17-4,39 (1 H, m), 3,96-4,07 (1 H, m), 3,48-3,83 (3 H, m), 1,10-1,29 (3 H, m).
1-22	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,87-10,03 (1 H, m), 8,45-8,66 (1 H, m), 7,94-8,01 (1 H, m), 7,76-7,83 (1 H, m), 7,39-7,47 (1 H, m), 7,21-7,29 (3 H, m), 7,01-7,10 (1 H, m), 6,10-6,25 (2 H, m), 5,59-5,70 (1 H, m), 4,56-4,68 (1 H, m), 3,99-4,13 (1 H, m), 3,75-

		3,87 (2 H, m), 3,55-3,66 (1 H, m), 2,35-2,48 (1 H, m), 2,06-2,21 (1 H, m).
1-23	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,06 (1 H, m), 8,27-8,35 (1 H, m), 7,95-8,00 (1 H, m), 7,76-7,84 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,20-7,29 (3 H, m), 7,01-7,10 (1 H, m), 6,23-6,37 (1 H, m), 6,10-6,20 (1 H, m), 5,58-5,68 (1 H, m), 4,00-4,11 (1 H, m), 3,89-3,99 (1 H, m), 3,67-3,77 (1 H, m), 3,35-3,49 (2 H, m), 1,94-2,07 (2 H, m), 1,77-1,90 (1 H, m), 1,62-1,72 (1 H, m).
2-7	496,2	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,83-10,11 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 3H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 6H)
2-8	506,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,04-13,25 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,36-6,62 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,59-4,86 (m, 1H), 4,19-4,58 (m, 1H), 3,52-3,92 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 3H)
2-9	486,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,08-10,30 (m, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 3H), 6,23-6,63 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 1H), 4,42-4,57 (m,

		1H), 4,17-4,38 (m, 1H), 3,52-3,89 (m, 4H)
2-10	510,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,83-10,06 (m, 1H), 7,93-8,06 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,68-5,86 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,06-4,28 (m, 1H), 3,60-4,06 (m, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
1-28	436,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,63 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,09-7,24 (m, 1 H) 6,72-6,95 (m, 3 H) 6,12-6,24 (m, 1 H) 5,74-5,77 (m, 1 H) 3,83-3,88 (d, 4 H) 3,52-3,72 (m, 4 H)
2-1	451,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H)
2-2	447,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,1 Гц, 1H), 4,26-4,54 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,76 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,47-3,64 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
2-3	433,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,51

		(s, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,31 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,84 (dd, $J=10,6$, 1,5 Гц, 1H), 4,41-4,53 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,54-3,88 (m, 4H), 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).
2-4	479,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,22 (br. s, 3H).
2-5	465,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,80-6,94 (m, 1H), 6,14-6,27 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,6$, 2,2 Гц, 1H), 3,97-4,57 (m, 3H), 3,48-3,83 (m, 4H), 1,22 (br. s, 3H).
2-6	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,11 (br. s, 1H), 8,66 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,5$, 2,3 Гц, 1H), 3,97-4,56 (m, 4H), 3,48-3,85 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (br s., 3H).
3-1	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J=8,41$ Гц), 7,43 (1H, ddd, $J=1,96$, 6,11, 8,17 Гц), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=2,35$ Гц), 6,87 (1H,

		dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,19 (1H, dd, $J=2,25, 16,73$ Гц), 5,77 (1H, dd, $J=2,25, 10,47$ Гц), 3,88 (4H, br d, $J=19,56$ Гц), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -123,78 (s, 1F).
3-2	469	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 7,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,59 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21-7,26 (m, 1 H) 7,03 (br d, $J=10,4$ Гц, 1 H) 6,95 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 6,71 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 3,93-4,14 (m, 4 H) 3,52-3,59 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -123,91 (s, 1 F).
3-3	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82-8,88 (1 H, m), 8,52-8,63 (1 H, m), 8,09-8,22 (2 H, m), 7,89-8,02 (2 H, m), 7,67-7,74 (1 H, m), 6,80-6,96 (1 H, m), 6,13-6,25 (1 H, m), 5,72-5,84 (1 H, m), 3,77-4,03 (4 H, m), 3,56-3,74 (4 H, m).
3-4	469,0	H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,81-12,11 (1 H, m), 8,05-8,15 (1 H, m), 7,58-7,67 (1 H, m), 7,42-7,49 (1 H, m), 7,35-7,42 (1 H, m), 7,14-7,20 (1 H, m), 6,80-6,93 (1 H, m), 6,44-6,53 (1 H, m), 6,14-6,24 (1 H, m), 5,72-5,82 (1 H, m), 3,80-3,95 (4 H, m), 3,61-3,69 (4 H, m).
3-5	456,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,99-13,26 (1 H, m), 8,10-8,14 (1 H, m), 7,54-7,60 (2 H, m), 7,33-7,40 (1 H, m), 6,81-6,94 (1 H, m), 6,14-6,25 (1

		H, m), 5,74-5,80 (1 H, m), 3,81-3,95 (4 H, m), 3,62-3,71 (4 H, m), 2,12-2,20 (3 H, m).
3-6	436,0	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,84 (d, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,26 (dt, $J=6,75, 8,27$ Гц, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,25 (dd, $J=1,96, 16,82$ Гц, 1H), 5,79 (dd, $J=1,86, 10,66$ Гц, 1H), 3,91-4,03 (m, 4H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ -116,77 (1 F, s), -125,66 (1 F, d, $J=2,6$ Гц)
3-7	438,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1 H), 7,53-7,62 (m, 1 H), 7,47 (td, $J=9,7, 2,5$ Гц, 1 H), 7,28 (td, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,71-5,79 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H)
3-8	432,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,77 (dd, $J=8,2, 2,5$ Гц, 1 H), 6,58 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6, 2,3$ Гц, 1 H), 5,72-5,80 (m, 1 H), 3,77-3,93 (m, 4 H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H), 1,94 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -124,66 (s, 1 F)
3-9	467,8	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1 H) 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1 H) 7,02-7,07 (m, 1 H) 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H) 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H) 5,72-5,79 (m, 1 H) 3,86 (br d, $J=19,4$ Гц,

		4 H) 3,79 (s, 3 H) 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,83 (s, 1 F)
3-10	454,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J=11,0$, 9,6 Гц, 1 H), 6,97 (dd, $J=9,5$, 7,1 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,6$, 2,2 Гц, 1 H), 5,75 (dd, $J=10,5$, 2,2 Гц, 1 H), 3,76-3,95 (m, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122,67 (br s, 1 F), -123,60 (d, $J=4,3$ Гц, 1 F), -130,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1 F)
3-11	453,8	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83-10,02 (1 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,40 (1 H, br d, $J=8,6$ Гц), 6,76-7,03 (3 H, m), 6,12-6,22 (1 H, m), 5,69-5,82 (1 H, m), 3,86 (4 H, br d, $J=18,6$ Гц), 3,63 (4 H, br d, $J=4,7$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,09 (s, 1 F)
3-12	431,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (s, 1 H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1 H), 6,39 (d, $J=1,8$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,69-5,85 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,56-3,70 (m, 4 H), 1,88 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,75 (1 F, s)
3-13	473,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,54 (br d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,5$,

		10,5 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,0 Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$, 2,1 Гц, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br t, $J=4,9$ Гц, 4 H), 2,03 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,58 (s, 1 F)
3-14	435,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1 H), 7,01 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,62-6,71 (m, 1 H), 6,52 (dd, $J=6,1$, 2,7 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,70-5,81 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,52-3,69 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,91 (s, 1 F), -131,17 (s, 1 F)
3-15	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,63 (ddd, $J=13,0$, 6,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,33 (br d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,3 Гц, 1 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,76-3,96 (m, 4 H), 3,56-3,71 (m, 4 H)
3-16	453,9	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,92 (ddd, $J=12,3$, 6,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,58-6,65 (m, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,72-5,79 (m, 1 H), 3,78-3,92 (m, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H)
3-17	486,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (br s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,3 Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$, 2,2 Гц, 1

		H), 3,78-3,93 (m, 4 H), 3,56-3,68 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,87 (s, 1 F)
3-18	469,9	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36-10,69 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=11,0$ Гц, 1 H), 6,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,70-5,80 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,82 (s, 1 F), -132,61 (br s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (s, 1 H), 7,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,66 (dd, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1 H), 6,54 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,67-5,82 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,85 (br d, $J=19,4$ Гц, 4 H), 3,54-3,73 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,25 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 1,9$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,6, 1,8$ Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=4,9$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,05 (br s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 6,78 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,10 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,62-5,75 (m, 1 H), 3,71-3,88 (m, 4 H), 3,56
3-19	451,0	
3-20	485,0	
3-21	445,2	

		(br t, $J=5,3$ Гц, 4 H), 2,49-2,64 (m, 1 H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,01 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,04 (1 F, s)
3-22	486,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,52 (br s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=2,7$ Гц, 1 H), 6,78-6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,70-5,82 (m, 1 H), 3,79-3,92 (m, 4 H), 3,63 (br t, $J=5,0$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,13 (s, 1 F)
3-23	452,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03-8,14 (m, 3 H) 7,41-7,69 (m, 5 H) 6,84-6,91 (m, 1 H) 6,17-6,22 (m, 1 H) 5,76-5,79 (m, 1 H) 3,86-3,91 (m, 4 H) 3,65-3,67 (m, 4 H)
3-24	453	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78-8,87 (m, 1 H) 8,43-8,54 (m, 1 H) 8,04-8,40 (m, 2 H) 7,45-7,79 (m, 2 H) 7,53-7,65 (m, 1 H) 6,74-6,98 (m, 1 H) 6,09-6,26 (m, 1 H) 5,79-5,81 (m, 1 H) 3,83-3,93 (m, 4 H) 3,52-3,66 (m, 4 H)
3-25	442	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1 H) 6,81-6,98 (m, 4 H) 6,15-6,20 (m, 1 H) 5,72-5,86 (m, 3 H) 3,83-3,88 (m, 4 H) 3,6-3,62 (m, 4 H)
4-1	480,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82-10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, $J=8,3, 4,0$ Гц), 7,26 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 7,22 (2 H, d, $J=3,7$ Гц), 7,05 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,26-6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, $J=16,8, 2,2$ Гц), 5,66-5,72 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). ^{19}F ЯМР

4-2	418,0	(376 МГц, DMSO-d_6) δ -123,98 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (1 H, d, $J=1,4$ Гц), 6,25-6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, $J=17,0, 2,3$ Гц), 5,64-5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -113,54 (1 F, s)
4-3	494,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (1 H, d, $J=8,4$ Гц), 7,67 (1 H, s), 7,45-7,57 (2 H, m), 7,23-7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, $J=2,5$ Гц), 6,27-6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, $J=17,0, 2,2$ Гц), 5,65-5,76 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -123,88 (1 F, s)
4-4	391,8	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (1 H, br s), 7,63-7,77 (1 H, m), 6,04-6,33 (2 H, m), 5,60-5,77 (1 H, m), 4,89 (1 H, br d, $J=3,3$ Гц), 4,72 (2 H, br dd, $J=8,1, 3,6$ Гц), 4,28 (2 H, br dd, $J=8,0, 3,9$ Гц). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -113,24 (1 F, s)
4-5	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92-9,00 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,72 (1 H, s), 7,45-7,60 (2 H, m), 7,25-7,36 (2 H, m), 7,17 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,08-6,36 (2 H, m), 5,69 (1 H, dd, $J=9,8, 2,2$ Гц), 4,87-5,01 (1 H, m), 4,69-4,84 (2 H, m), 4,33 (2 H, br d, $J=3,3$ Гц), 3,94 (3 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -123,93 (1 F, s)

4-6	454,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (1 H, s), 8,97 (1 H, d, $J=7,0$ Гц), 7,80 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,72 (1 H, s), 7,39-7,49 (1 H, m), 7,16-7,32 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, $J=2,2$ Гц), 6,08-6,36 (2 H, m), 5,65-5,73 (1 H, m), 4,87-5,05 (1 H, m), 4,77 (2 H, td, $J=8,2, 2,6$ Гц), 4,33 (2 H, br t, $J=6,2$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,03 (1 F, s)
4-7	391,8	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23-9,42 (1 H, m), 8,04 (1 H, d, $J=1,0$ Гц), 6,37 (1 H, dd, $J=17,0, 10,2$ Гц), 6,15 (1 H, dd, $J=17,0, 2,0$ Гц), 5,65-5,86 (1 H, m), 4,70 (1 H, br t, $J=8,0$ Гц), 4,35-4,48 (1 H, m), 4,25-4,33 (1 H, m), 4,22 (1 H, br dd, $J=9,0, 4,3$ Гц), 3,99 (1 H, br dd, $J=10,3, 4,4$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,81 (1 F, s)
4-8	420,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (1 H, br s), 8,15 (1 H, br d, $J=8,8$ Гц), 6,58-6,97 (1 H, m), 5,97-6,27 (1 H, m), 5,58-5,74 (1 H, m), 4,50 (1 H, br d, $J=11,5$ Гц), 3,91 (1 H, br d, $J=13,5$ Гц), 3,14-3,28 (2 H, m), 2,85-2,97 (1 H, m), 2,08-2,23 (1 H, m), 1,79-1,91 (1 H, m), 1,64-1,78 (1 H, m), 1,45-1,60 (1 H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -114,17 (1 F, br s)
4-9	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,87-10,07 (1 H, m), 8,50-8,70 (1 H, m), 8,06-8,23 (1 H, m), 7,70-7,88 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,19-7,28 (3 H, m), 7,02-7,08 (1 H, m), 6,68-6,93 (1

		H, m), 6,05-6,23 (1 H, m), 5,64-5,78 (1 H, m), 4,51-4,63 (1 H, m), 4,06-4,17 (1 H, m), 3,91-4,04 (1 H, m), 3,14-3,30 (1 H, m), 2,91-3,01 (1 H, m), 2,14-2,29 (1 H, m), 1,83-1,96 (1 H, m), 1,68-1,82 (1 H, m), 1,49-1,65 (1 H, m). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,89-10,10 (m, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,43 (ddd, $J=8,2, 5,1, 2,9$ Гц, 1 H), 7,20-7,30 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,81 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,10-6,23 (m, 1 H), 5,69-5,81 (m, 1 H), 5,37-5,59 (m, 1 H), 4,63-4,74 (m, 3 H), 4,53-4,61 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -124,10 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,89-10,09 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,16-7,31 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,20-6,32 (m, 1 H), 6,08-6,18 (m, 1 H), 5,65 (dd, $J=10,1, 1,9$ Гц, 1 H), 4,57 (dd, $J=8,1, 1,9$ Гц, 2 H), 4,40 (br d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 1,67 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -124,13 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,42 (br t, $J=6,6$ Гц, 1 H), 7,16-7,28 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,23-6,41 (m, 1 H), 6,07-6,19 (m, 1 H), 5,66 (dd, $J=10,1, 1,7$ Гц, 1 H), 5,36 (br
5-1	468,0	
5-2	468,2	
5-3	484,0	

		t, $J=5,8$ Гц, 1 H), 4,49 (s, 4 H), 3,74 (br d, $J=5,5$ Гц, 2 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,12 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,16-7,34 (m, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 6,75-6,96 (m, 1 H), 6,11-6,35 (m, 1 H), 5,66-5,90 (m, 1 H), 4,43-4,91 (m, 1 H), 4,07-4,39 (m, 1 H), 3,90-4,05 (m, 1 H), 3,71-3,87 (m, 1 H), 3,61 (br d, $J=9,7$ Гц, 1 H), 3,33-3,51 (m, 2 H), 1,36 (br s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,10 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,4$ Гц, 1 H), 7,38-7,49 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=1,0$ Гц, 1 H), 6,54-6,86 (m, 1 H), 6,14-6,31 (m, 1 H), 5,74-5,80 (m, 1 H), 5,21-5,40 (m, 1 H), 4,96-5,17 (m, 1 H), 4,61-4,73 (m, 1 H), 4,15-4,42 (m, 2 H), 3,55-3,92 (m, 1 H), 2,25-2,47 (m, 1 H), 1,93-2,20 (m, 1 H) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,1$ Гц, 1 H), 7,43 (dt, $J=8,1, 4,1$ Гц, 1 H), 7,26 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,05 (d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 6,55-6,83 (m, 1 H), 6,23 (ddd, $J=16,5, 7,5, 2,2$ Гц, 1 H), 5,79 (br d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 5,22-5,40 (m, 1 H), 4,96-5,18 (m, 1 H), 4,61-4,72 (m, 1 H), 4,18-4,44 (m, 2 H), 3,57-3,94 (m, 1 H), 2,27-2,45 (m, 1 H),
5-4	482,1	
5-5	480,1	
5-6	480,1	

		1,92-2,24 (m, 1 H)
5-7	482,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (1 H, br s), 8,02 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, J=8,5 Гц), 7,35-7,53 (1 H, m), 7,17-7,33 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J=2,3 Гц), 6,84 (1 H, dd, J=16,7, 10,5 Гц), 6,19 (1 H, dd, J=16,8, 1,7 Гц), 5,68-5,83 (1 H, m), 4,43-4,93 (1 H, m), 4,08-4,39 (1 H, m), 3,93-4,05 (1 H, m), 3,79 (1 H, br d, J=11,6 Гц), 3,54-3,66 (1 H, m), 3,37-3,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, br s). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,81 (1 F, d, J=16,5 Гц)
5-8	480,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1 H), 7,86 (br d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,37-7,53 (m, 1 H), 7,19-7,31 (m, 3 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,25-6,55 (m, 1 H), 6,11-6,24 (m, 1 H), 5,64-5,82 (m, 1 H), 5,14-5,44 (m, 1 H), 5,03-5,12 (m, 1 H), 4,24-4,59 (m, 1 H), 3,63-4,20 (m, 3 H), 2,22-2,48 (m, 2 H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -124,17 - -123,93 (m, 1 F)
5-9	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,15-7,35 (m, 3 H), 7,07 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 6,39 (dd, J=17,0, 10,4 Гц, 1 H), 6,16 (dd, J=17,0, 2,1 Гц, 1 H), 5,66-5,81 (m, 1 H), 4,94-5,06 (m, 1 H), 4,67 (br t, J=8,7 Гц, 1 H), 4,49 (br dd, J=9,4, 5,3 Гц, 1 H), 4,31-4,43 (m, 1 H), 4,21 (br dd, J=10,6, 5,2 Гц, 1 H), 3,43 (s, 3 H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц,

DMSO- d_6) δ -124,00 (s, 1 F)

6-1	452,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97-8,10 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,86 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1 H), 6,57 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,8, 2,3$ Гц, 1 H), 5,71-5,84 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,9$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=1,0$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -126,04 (1 F, s)
6-2	437,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67-8,79 (1 H, m), 8,18 (1 H, dd, $J=8,3, 1,0$ Гц), 8,10 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, $J=8,2, 4,7$ Гц), 6,86 (1 H, dd, $J=16,6, 10,4$ Гц), 6,19 (1 H, dd, $J=16,8, 2,3$ Гц), 5,77 (1 H, dd, $J=10,4, 2,3$ Гц), 3,79-3,97 (4 H, m), 3,58-3,73 (4 H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -125,75 (1 F, s)
7-1	518,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H) 7,43 (br t, $J=7,0$ Гц, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H) 6,78-6,91 (m, 1 H) 6,27-6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, $J=16,6, 2,0$ Гц, 1 H) 5,76-5,84 (m, 1 H) 4,73-4,87 (m, 1 H) 4,19-4,72 (m, 2 H) 3,55-3,90 (m, 3 H) 3,36-3,47 (m, 1 H)
7-2	500,0	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,73-10,17 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,77-6,93 (m,

		1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,57-4,92 (m, 3H), 4,14-4,54 (m, 2H), 3,55-3,87 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H)
7-3	526,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,76-10,22 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 6,14-6,22 (m, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 3,68-5,36 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 3H)
8-1	547	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,06 (br. d., J=15,1 Гц, 1 H) 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1 H) 7,51-7,56 (m, 1 H) 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1 H) 7,33 (tdd, J=7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Гц, 1 H) 7,14-7,25 (m, 2 H) 6,84 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1 H) 6,62-6,74 (m, 2 H) 6,14-6,26 (m, 2 H) 5,71-5,78 (m, 1 H) 3,71-3,99 (m, 8 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 1,02-1,12 (m, 6 H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO-d ₆) δ -113,6 (s, 1 F) -114,8 (s, 1 F).
8-2	548,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,61 (1 H, br s) 8,17 (1 H, s) 7,49-7,55 (2 H, m) 7,35-7,43 (1 H, m) 7,23-7,30 (1 H, m) 7,09 (1 H, d, J=7,88 Гц) 6,58-6,72 (3 H, m) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,66 Гц) 5,82 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 3,80-4,15 (8 H, m) 2,71 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 1,23 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,03 (4 H, d, J=6,84 Гц)
8-3	561	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,81 (s, 1 H) 7,35-7,49 (m, 2 H) 7,18-7,32 (m, 1 H) 7,01-7,17 (m, 2 H) 6,67-6,74 (m, 1 H) 6,48-6,65 (m, 3 H) 6,32-6,44 (m, 1

		H) 5,77-5,83 (m, 1 H) 4,19-5,14 (m, 3 H) 3,75-3,98 (m, 1 H) 3,41-3,68 (m, 2 H) 2,85-3,28 (m, 1 H) 2,49-2,71 (m, 1 H) 1,34-1,54 (m, 3 H) 1,13-1,21 (m, 3 H) 1,00-1,07 (m, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,43 – -113,3 (m, 1 F) -114,3 – -113,9 (m, 1 F).
8-3-1	561,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1 H) 7,37-7,51 (m, 2 H) 7,21-7,34 (m, 1 H) 7,05-7,20 (m, 2 H) 6,70 (br d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 6,52-6,67 (m, 3 H) 6,39 (dd, $J=16,8$, 1,7 Гц, 1 H) 5,80 (dd, $J=10,5$, 1,6 Гц, 1 H) 4,26-5,00 (m, 3 H) 3,40-4,00 (m, 3 H) 3,06-3,24 (m, 1 H) 2,52-2,69 (m, 1 H) 1,20 (d, $J=6,2$ Гц, 6 H) 1,04 (br d, $J=6,4$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,31 (br d, $J=63,3$ Гц, 1 F) -113,99 (br d, $J=33,8$ Гц, 1 F).
8-3-2	561,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (br s, 1 H) 7,35-7,48 (m, 2 H) 7,21-7,32 (m, 1 H) 7,04-7,17 (m, 2 H) 6,68 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 6,49-6,66 (m, 3 H) 6,36 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H) 5,78 (dd, $J=10,4$, 1,9 Гц, 1 H) 4,29-5,11 (m, 2 H) 3,46-4,02 (m, 3 H) 2,93-3,29 (m, 2 H) 2,49-2,68 (m, 1 H) 1,48 (dd, $J=14,5$, 2,1 Гц, 6 H) 1,03 (br d, $J=6,0$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,32 (br d, $J=9,5$ Гц, 1 F) -114,02 – -113,78 (m, 1 F).
8-4	576	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,41-7,50 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22-7,30 (m, 1 H) 6,53-6,75 (m, 3 H) 6,42 (dd,

		$J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,77-5,86 (m, 1 H) 3,53-5,25 (m, 6 H) 2,98-3,34 (m, 1 H) 2,16-2,49 (m, 4 H) 1,52 (br d, $J=19,5$ Гц, 3 H) 1,07-1,17 (m, 6 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -104,8 (br. s., 1 F) -104,9 (br. s., 1 F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08-10,10 (m, 1 H) 8,47-8,48 (m, 1 H) 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H) 7,04-7,25 (m, 1 H) 6,82-6,90 (m, 1 H) 6,63-6,77 (m, 2 H) 6,30-6,31 (m, 1 H) 6,16-6,21 (m, 1 H) 5,72-5,79 (m, 1 H) 3,84-4,02 (m, 6 H) 3,76-3,81 (m, 2 H), 1,54-1,55 (m, 1 H) 1,23 (s, 2H) 0,74-0,85 (m, 1 H), 0,52-0,69 (m, 1 H) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (1 H, br s) 8,10-8,13 (1 H, m) 7,49-7,56 (2 H, m) 7,35-7,43 (1 H, m) 7,22-7,30 (1 H, m) 7,10 (1 H, br s) 6,54-6,73 (3 H, m) 6,38-6,45 (1 H, m) 5,82 (1 H, dd, $J=10,57, 1,45$ Гц) 2,60-5,27 (8 H, m) 1,42-1,54 (3 H, m) 1,23 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) 1,03 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (br d, $J=17,0$ Гц, 1 H), 7,86-8,11 (m, 1 H), 7,50-7,63 (m, 1 H), 7,47 (br t, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,36 (t, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,15-7,26 (m, 1 H), 7,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 6,78-6,96 (m, 1 H), 6,44-6,58 (m, 1 H), 6,11-6,29 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,68-4,98 (m, 1 H), 3,96-4,52 (m, 3 H), 3,52-3,85 (m, 2 H), 3,34-3,51 (m, 1 H), 2,95-3,26 (m, 1 H), 1,27-1,41 (m, 3 H),
8-5	546,2	
8-6	562,1	
9-1	611,0	

0,95-1,13 (m, 6 H)

9-2	531,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-8,08 (m, 1 H), 7,49-7,67 (m, 2 H), 7,41 (br d, $J=5,8$ Гц, 1 H), 7,21 (br s, 1 H), 6,76-6,98 (m, 1 H), 6,52-6,67 (m, 1 H), 6,09-6,29 (m, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 4,61-4,96 (m, 1 H), 4,23-4,48 (m, 1 H), 3,93-4,21 (m, 2 H), 3,50-3,77 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1 H), 3,23-3,28 (m, 1 H), 2,94-3,24 (m, 1 H), 1,27 (br d, $J=9,3$ Гц, 6 H), 1,09 (br s, 3 H)
9-3	576,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88-8,01 (m, 1 H), 7,49-7,61 (m, 1 H), 7,46 (br t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,36 (t, $J=7,3$ Гц, 1 H), 7,15-7,25 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,76-6,95 (m, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1 H), 6,17-6,32 (m, 2 H), 6,11-6,16 (m, 1 H), 5,72-5,81 (m, 1 H), 5,40 (br d, $J=10,8$ Гц, 2 H), 4,66-4,99 (m, 1 H), 4,21-4,52 (m, 2 H), 3,94-4,20 (m, 2 H), 3,53-3,82 (m, 2 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 1,27-1,40 (m, 3 H), 0,95-1,12 (m, 6 H)
9-4	593,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,94 (br. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,68-6,93 (m, 2H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,72-4,12 (m, 8H), 2,23-2,40 (m, 1H), 1,32-1,65 (m, 2H), 0,95-1,16 (m, 3H), 0,36-0,75 (m, 3H).

9-5	530,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ
		7,97 (s, 1 H) 7,85-7,90 (m, 2 H) 7,64-7,72 (m, 2 H) 7,10-7,18 (m, 1 H) 6,73-6,78 (m, 1 H) 6,57-6,67 (m, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 6,10-6,14 (m, 1 H) 5,66-5,72 (m, 1 H) 3,85-3,96 (m, 4 H) 3,48-3,79 (m, 2 H) 3,68-3,75 (m, 2 H)
9-6	546,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ
		9,92-10,25 (m, 1 H) 8,44-8,82 (m, 1 H) 8,27-8,40 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,27-7,28 (m, 1 H) 7,11-7,21 (m, 1 H) 6,72-6,91 (m, 1 H) 6,48-6,71 (m, 2 H) 6,03-6,31 (m, 2 H) 5,48-5,79 (m, 1 H) 3,57 4,16 (m, 8 H) 1,36-1,70 (m, 1 H) 0,21-0,92 (m, 4 H)
9-7	561,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ
		8,44-8,56 (m, 1 H) 8,41-8,44 (m, 1 H) 8,00-8,03 (m, 1 H) 7,35-7,37 (m, 1 H) 7,14-7,23 (m, 1 H) 6,75-6,83 (m, 1 H) , 6,56-6,66 (m, 2 H) 6,40-6,46 (m, 1 H) 6,25-6,31 (m, 1 H) 5,75-5,82 (m, 1 H) 4,42-4,67 (m, 2 H) 3,59-3,89 (m, 2 H) 1,57-1,70 (m, 1 H) 1,45-1,52 (m, 3 H) 1,27 (s, 4H) 0,80-0,88 (m, 3 H)
9-8	561,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ
		8,43-8,50 (m, 1 H) 8,30-8,36 (m, 1 H) 7,91-7,97 (m, 1 H) 7,25-7,32 (m, 1 H) 7,07-7,14 (m, 1 H) 6,70-6,78 (m, 1 H) 6,47-6,60 (m, 2 H) 6,33-6,41 (m, 1 H) 6,16-6,26 (m, 1 H) 5,68-5,77 (m, 1 H) 4,32-4,52 (m, 2 H) 3,50-3,81 (m, 2 H) 1,51-1,62 (m, 1 H) 1,36 -1,41 (m, 3 H) 1,19 (s, 4 H) 0,74-0,85 (m, 3 H)

9-9	581,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,48-8,57 (m, 1 H) 8,31-8,41 (m, 1 H) 8,13-8,18 (m, 1 H) 7,38-7,54 (m, 3 H) 7,28-7,40 (m, 1 H) 6,82-6,95 (m, 1 H) 6,45 -6,50 (m, 1 H) 6,28-6,38 (m, 1 H) 5,81-5,90 (m, 1 H) 4,47-4,63 (m, 2 H) 4,07-4,25 (m, 1 H) 3,63-3,94 (m, 2 H) 2,13-2,21 (m, 3 H) 1,62-1,75 (m, 1 H) 1,51-1,57 (m, 3 H) 1,27-1,37 (m, 3 H) 0,86-0,95 (m, 3 H)
9-10	597,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01 (br d, $J=18,0$ Гц, 1 H), 7,71 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,50-7,58 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,35 (t, $J=7,4$ Гц, 1 H), 7,09-7,27 (m, 2 H), 6,78-6,97 (m, 1 H), 6,14-6,29 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,70-4,98 (m, 1 H), 3,98-4,54 (m, 3 H), 3,39-3,85 (m, 2 H), 2,91-3,29 (m, 1 H), 1,27-1,41 (m, 3 H), 1,10 (br t, $J=6,2$ Гц, 3 H), 0,94-1,07 (m, 3 H)
9-11	561,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H), 7,49-7,68 (m, 2 H), 7,29-7,48 (m, 4 H), 7,10-7,26 (m, 2 H), 6,76-6,96 (m, 1 H), 6,12-6,31 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,68-4,97 (m, 1 H), 3,95-4,51 (m, 3 H), 3,44-3,85 (m, 2 H), 2,92-3,26 (m, 2 H), 1,27-1,41 (m, 3 H), 1,06-1,17 (m, 3 H), 0,92-1,06 (m, 3 H)
9-12	583	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1 H) 8,08 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 7,51-7,59 (m, 1 H) 7,34-7,44 (m, 3 H) 7,21 (td, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1 H) 6,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H) 6,56-6,75 (m, 1 H) 6,45 (dd,

		$J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,81-5,90 (m, 1 H) 4,33-5,25 (m, 3 H) 3,82-4,01 (m, 1 H) 3,05-3,71 (m, 3 H) 2,40-2,58 (m, 2 H) 2,20-2,37 (m, 2 H) 1,57 (br d, $J=18,0$ Гц, 3 H) 1,10 (td, $J=7,6, 0,8$ Гц, 6 H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (0,5 H, s) 7,92 (0,5 H, s) 7,69-7,74 (1 H, m) 7,18-7,51 (7 H, m) 7,11-7,16 (1 H, m) 6,88 (1 H, dd, $J=25,82, 2,54$ Гц) 6,59-6,68 (2 H, m) 6,42 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 3,81-4,11 (8 H, m) 2,65-2,74 (1 H, m) 1,25 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,22 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,13 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 0,98 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (0,6 H, br s) 10,12 (0,4 H, br s) 8,29-8,35 (1 H, m) 7,28-7,38 (1 H, m) 6,73-6,85 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, $J=16,59, 2,28$ Гц) 5,74 (1 H, dd, $J=10,37, 2,28$ Гц) 5,30-5,38 (0,6 H, m) 5,00-5,06 (0,4 H, m) 3,61-3,96 (8 H, m) 2,90-3,06 (1 H, m) 1,69-1,83 (1 H, m) 1,15-1,52 (6 H, m) 0,69-1,04 (6 H, m) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15 (1 H, br s) 8,33 (1 H, s) 7,36-7,45 (2 H, m) 7,24-7,36 (4 H, m) 6,90 (1 H, dd, $J=16,63, 10,37$ Гц) 6,70-6,80 (2 H, m) 6,18 (1 H, dd, $J=16,73, 2,25$ Гц) 5,75 (1 H, dd, $J=10,56, 2,15$ Гц) 3,83-3,97 (4 H, m) 3,47-3,62 (4 H, m) 1,98-2,06 (3 H, m)
9-13	579,2	
9-14	540,2	
10-1	503,1	

10-2	519,2	^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,16-8,24 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,57-6,69 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 4H), 3,49-3,71 (m, 7H), 2,52-2,66 (m, 1H).
10-3	537,0	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,35 (1 H, s) 7,38-7,42 (1 H, m) 7,37 (1 H, s) 7,31-7,36 (2 H, m) 7,21 (1 H, td, $J=8,31$, 6,85 Гц) 6,83 (1 H, dd, $J=16,73$, 10,66 Гц) 6,69 (1 H, d, $J=8,41$ Гц) 6,63 (1 H, br t, $J=8,80$ Гц) 6,24 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,96 Гц) 5,77 (1 H, dd, $J=10,66$, 1,86 Гц) 3,94-4,01 (4 H, m) 3,58-3,66 (4 H, m) 1,99-2,04 (3 H, m)
10-4	531,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,34 (1 H, s) 7,44-7,51 (2 H, m) 7,34 (1 H, d, $J=4,30$ Гц) 7,27-7,32 (1 H, m) 7,15-7,25 (2 H, m) 6,83 (1 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,66 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,57-6,64 (1 H, m) 6,21- 6,27 (1 H, m) 5,77 (1 H, dd, $J=10,66$, 1,86 Гц) 3,93-4,02 (4 H, m) 3,56-3,65 (4 H, m) 2,46-2,56 (1 H, m) 0,98-1,13 (6 H, m)
10-5	517,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,44 (1 H, s) 7,46-7,57 (3 H, m) 7,26-7,44 (3 H, m) 6,94 (1 H, dd, $J=16,73$, 10,66 Гц) 6,77 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,68- 6,75 (1 H, m) 6,35 (1 H, dd, $J=16,73$, 1,86 Гц) 5,88 (1 H, dd, $J=10,76$, 1,96 Гц) 4,04-4,12 (4 H, m) 3,67-3,76 (4 H, m) 2,36-2,60 (2 H, m) 1,06 (3 H,

q, $J=7,63$ Гц)

10-6	504,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,56 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 8,51 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 7,49 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 7,43 (1 H, s) 7,22-7,29 (1 H, m) 6,87 (1 H, dd, $J=16,73, 10,66$ Гц) 6,72 (1 H, br d, $J=8,41$ Гц) 6,67 (1 H, br t, $J=8,71$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,73, 1,27$ Гц) 5,79-5,84 (1 H, m) 3,98-4,06 (4 H, m) 3,64-3,73 (4 H, m) 2,19 (3 H, s)
10-7	517,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,46 (1 H, s) 7,24-7,41 (5 H, m) 6,93 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,76 (1 H, d, $J=8,41$ Гц) 6,68-6,74 (1 H, m) 6,34 (1 H, dd, $J=16,82, 1,96$ Гц) 5,87 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96$ Гц) 4,05-4,11 (4 H, m) 3,68-3,76 (4 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,00 (3 H, s)
10-8	504,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,62 (1 H, dd, $J=4,89, 1,56$ Гц) 8,43 (1 H, s) 7,87 (1 H, dd, $J=7,73, 1,47$ Гц) 7,48 (1 H, dd, $J=7,63, 5,09$ Гц) 7,43 (1 H, s) 7,27 (1 H, td, $J=8,31, 6,85$ Гц) 6,89 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,74 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,68 (1 H, t, $J=8,80$ Гц) 6,30 (1 H, dd, $J=16,73, 1,86$ Гц) 5,83 (1 H, dd, $J=10,66, 1,86$ Гц) 3,99-4,07 (4 H, m) 3,65-3,74 (4 H, m) 2,34 (3 H, s)
10-9	528,2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,33 (1 H, s) 7,75 (1 H, s) 7,52-7,56 (1 H, m) 7,12-7,28 (4 H, m) 6,82 (1 H, dd,

		$J=16,73, 10,66 \text{ Гц}) 6,64 (1 \text{ H, d, } J=8,41 \text{ Гц}) 6,55-6,61 (1 \text{ H, m}) 6,24 (1 \text{ H, dd, } J=16,82, 1,96 \text{ Гц}) 6,14 (1 \text{ H, dd, } J=3,33, 0,78 \text{ Гц}) 5,77 (1 \text{ H, dd, } J=10,56, 1,96 \text{ Гц}) 3,91-4,01 (4 \text{ H, m}) 3,55-3,63 (4 \text{ H, m})$
10-10	529,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4) \delta 8,52 (1 \text{ H, s}) 7,55-7,63 (2 \text{ H, m}) 7,44-7,51 (2 \text{ H, m}) 7,35-7,43 (1 \text{ H, m}) 7,24 (1 \text{ H, t, } J=7,04 \text{ Гц}) 7,02 (1 \text{ H, dd, } J=16,73, 10,66 \text{ Гц}) 6,83-6,90 (1 \text{ H, m}) 6,76-6,83 (1 \text{ H, m}) 6,43 (1 \text{ H, dd, } J=16,73, 1,66 \text{ Гц}) 5,97 (1 \text{ H, dd, } J=10,66, 1,66 \text{ Гц}) 4,13-4,19 (4 \text{ H, m}) 3,76-3,82 (4 \text{ H, m}) 1,56-1,70 (1 \text{ H, m}) 0,70-0,92 (3 \text{ H, m}) 0,55-0,68 (1 \text{ H, m})$
10-11	523,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4) \delta 8,40 (1 \text{ H, s}) 7,50-7,70 (4 \text{ H, m}) 7,42 (1 \text{ H, s}) 7,22-7,30 (1 \text{ H, m}) 6,89 (1 \text{ H, dd, } J=16,73, 10,66 \text{ Гц}) 6,63-6,76 (2 \text{ H, m}) 6,30 (1 \text{ H, dd, } J=16,73, 1,86 \text{ Гц}) 5,83 (1 \text{ H, dd, } J=10,56, 1,96 \text{ Гц}) 3,98-4,10 (4 \text{ H, m}) 3,62-3,76 (4 \text{ H, m})$
10-12	543,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4) \delta 8,45 (1 \text{ H, s}) 7,63-7,67 (1 \text{ H, m}) 7,51-7,54 (1 \text{ H, m}) 7,44-7,48 (1 \text{ H, m}) 7,34-7,37 (1 \text{ H, m}) 7,21 (1 \text{ H, td, } J=8,22, 6,85 \text{ Гц}) 6,90 (1 \text{ H, dd, } J=16,73, 10,66 \text{ Гц}) 6,58-6,72 (2 \text{ H, m}) 6,31 (1 \text{ H, dd, } J=16,82, 1,96 \text{ Гц}) 5,84 (1 \text{ H, dd, } J=10,56, 1,96 \text{ Гц}) 4,03-4,08 (4 \text{ H, m}) 3,69-3,75 (4 \text{ H, m}) 2,22 (1,25 \text{ H, s}) 2,20 (1,75 \text{ H, s})$

10-13	447,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,26 (1 H, br s) 8,31 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,31-7,40 (1 H, m) 6,78-6,92 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, J=16,63, 2,35 Гц) 5,74 (1 H, dd, J=10,37, 2,35 Гц) 3,79-3,92 (4 H, m) 3,46-3,55 (4 H, m)
11-1-1	567,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35-7,49 (4 H, m) 7,25-7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, J=16,79, 10,57 Гц) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,87 Гц) 5,81 (1 H, dd, J=10,57, 1,66 Гц) 3,83-4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,04 (3 H, d, J=6,84 Гц)
11-1-2	567,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34-7,50 (4 H, m) 7,21-7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, J=16,90, 10,68 Гц) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,66 Гц) 5,81 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 3,83-4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,22 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,03 (3 H, d, J=6,84 Гц). MS (ESI, +ve) масса/заряд: 567,2 [M+H] ⁺ .
11-2-1	581,3	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,12-8,21 (m, 1H), 7,30-7,56 (m, 6H), 7,21 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,80-6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 5,79-5,94 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 4,39-4,69 (m, 2H), 4,07-4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21-3,51 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,54

(br d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,23 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J=6,8$ Гц, 3H)

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,42–7,58 (m, 4H), 7,30–7,39 (m, 2H), 7,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,81–6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29–6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, $J=1,35$, 10,68 Гц, 1H), 5,02–5,12 (m, 1H), 4,42–4,69 (m, 2H), 4,05–4,29 (m, 1H), 3,65–3,93 (m, 2H), 3,21–3,47 (m, 1H), 2,64–2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,23 (br d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J=6,8$ Гц, 3H)

Таблица 13. Аналитические данные для отдельных процедур

Прим. №	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд	ЯМР
12	453,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ : 8,30–8,37 (m, 1H), 8,11–8,18 (m, 1H), 7,29–7,38 (m, 1H), 6,96–7,18 (m, 1H), 6,88–6,94 (m, 1H), 6,76–6,85 (m, 1H), 6,59–6,72 (m, 1H), 6,31–6,42 (m, 1H), 5,73–5,84 (m, 1H), 3,73–4,05 (m, 4H), 3,35–3,62 (m, 4H), 2,40–2,52 (m, 1H), 1,35–1,42 (m, 1H), 1,29–1,34 (m, 1H), 1,03–1,14 (m, 2H). масса/заряд (ESI) M+H: 453,2.
13	504,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ : 7,96–8,09 (m, 2H), 7,46–7,57 (m, 2H), 7,37–7,44 (m, 1H), 7,29–7,33 (m, 1H), 7,20–7,26 (m, 1H), 6,96–7,07 (m, 1H), 6,81–6,87 (m, 1H),

		6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H). ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H). ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H) ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62- 6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-
14	481,2.	
15	496,2	
16	505,2	
17-1	539,2	
17-2	525,0	

		6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, $J=4,1$ Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).
18-1	512,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H).
18-2	560,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H).
18-3	498,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H).
19-1	486,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).
19-2	472,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H),

		6,18 (dd, $J=16,7$, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,4$, 2,4 Гц, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).
19-3	472,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).
20	512	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,42 (t, $J=8,0$ Гц, 2H). ^{19}F NMR (377 МГц, DMSO- d_6) δ -123,8 (s, 1F).
21	469	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,81 (dd, $J=4,2$, 1,3 Гц, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,4$, 4,3 Гц, 1 H) 6,56-6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, $J=16,8$, 1,6 Гц, 1 H) 5,78-5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s, 2 H) 3,89 (br. s, 2 H) 3,50-3,60 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -121,33 (s, 1 F).
22	512,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,14-3,28 (m, 1 H) 3,52-3,87 (m, 3 H) 4,15-5,03 (m, 2 H) 5,15-5,23 (m, 1 H) 5,77-5,83 (m, 1 H) 6,13-6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,38-7,49 (m, 1 H) 7,76-7,84 (m, 1 H) 8,07-8,13 (m, 1 H) 9,98 (br.

		s, 1 H) 13,42 (br. s, 1 H).
23	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,92-13,19 (1 H, m), 8,02-8,21 (1 H, m), 7,47-7,60 (2 H, m), 7,02-7,09 (1 H, m), 6,80-6,93 (1 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m), 5,71-5,82 (1 H, m), 3,80-3,96 (4 H, m), 3,60-3,72 (4 H, m), 1,55-1,74 (1 H, m), 0,72-0,79 (2 H, m), 0,58-0,71 (2 H, m).
24	482,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{МЕТАНОЛ}-d_4$) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
25	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{МЕТАНОЛ}-d_4$) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, $J=10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,2 (dd, $J=1,5, 16,8$ Гц, 1H), 5,70 (dd, $J=1,5, 10,8$ Гц, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H).
26	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{МЕТАНОЛ}-d_4$) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, $J=1,8, 16,6$ Гц, 1H), 5,72 (dd, $J=1,8, 10,6$ Гц, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H).
27	512,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35-7,43 (2 H, m)

		7,10-7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, $J=16,63$, 8,22 Гц) 6,59-6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,57 Гц) 5,78 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,37 Гц) 4,10-4,38 (4 H, m) 3,80-4,03 (4 H, m) 2,60-2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91-1,08 (6 H, m)
28	517,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19-7,31 (5 H, m) 7,10-7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, $J=16,73$, 10,66 Гц) 6,62-6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,96 Гц) 5,80 (1 H, dd, $J=10,66$, 1,86 Гц) 4,94-5,01 (1 H, m) 3,93-4,03 (4 H, m) 3,49-3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, $J=7,04$ Гц)
29	521,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26-7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, $J=8,71$ Гц) 6,69-6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, $J=16,92$, 1,86 Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 4,54-4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m)
30	489,0	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62-7,69 (2 H, m) 7,45-7,51 (3 H, m) 7,24-7,32 (1 H, m) 6,81-6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, $J=8,41$ Гц) 6,65 (1 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,38 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 3,86-4,02 (4 H, m) 3,57-3,76 (4 H, m)
31	489,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68-7,73 (2 H, m) 7,53-7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td,

		$J=8,22, 6,65$ Гц) 6,88 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,78 (1 H, t, $J=8,61$ Гц) 6,57 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,73, 1,66$ Гц) 5,71 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 3,78–3,89 (4 H, m) 3,51–3,73 (4 H, m)
32	443,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, $J=8,31, 6,46$ Гц) 6,88 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,37 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,47, 1,86$ Гц) 4,18 (3 H, s) 3,79–4,05 (4 H, m) 3,34–3,54 (4 H, m)
33	443,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,32 (1 H, td, $J=8,27, 6,55$ Гц) 6,89 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,77–6,83 (1 H, m) 6,60 (1 H, dd, $J=17,02, 10,56$ Гц) 6,30 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,75 (1 H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц) 4,22 (3 H, s) 3,67–3,98 (4 H, m) 3,25–3,55 (4 H, m)
34	427,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,13 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,28–7,36 (4 H, m) 7,20–7,26 (1 H, m) 6,65 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,37 (1 H, dd, $J=16,82, 1,57$ Гц) 5,78 (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) 4,61 (2 H, s) 3,83–4,01 (4 H, m) 3,48–3,62 (4 H, m).
35	503,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (1 H, s) 8,11 (1 H, s) 7,12–7,37 (6 H, m) 6,91 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,77 (1 H, t, $J=8,61$ Гц) 6,64 (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) 6,37 (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96$

Гц) 4,55 (2 H, s) 3,34-4,01 (8 H, m)

36	503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26-7,36 (5 H, m) 7,19-7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, <i>J</i> =8,41 Гц) 6,76 (1 H, t, <i>J</i> =8,31 Гц) 6,58 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 10,76 Гц) 6,28 (1 H, dd, <i>J</i> =16,82, 1,76 Гц) 5,75 (1 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,76 Гц) 4,54 (2 H, s) 3,32-3,93 (8 H, m)
37	523	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19-7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, <i>J</i> =16,82, 10,56 Гц) 6,60 (0,6 H, dd, <i>J</i> =16,82, 10,56 Гц) 6,38 (0,4 H, dd, <i>J</i> =16,63, 1,76 Гц) 6,32 (0,6 H, dd, <i>J</i> =16,82, 1,76 Гц) 5,79 (0,4 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,76 Гц) 5,73 (0,6 H, dd, <i>J</i> =10,56, 1,76 Гц) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74-4,06 (4 H, m) 3,46-3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s)
38	483,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,04 (1 H, s) 7,26-7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, <i>J</i> =8,29 Гц) 6,71 (1 H, t, <i>J</i> =8,91 Гц) 6,51 (1 H, dd, <i>J</i> =16,79, 10,57 Гц) 6,30 (1 H, dd, <i>J</i> =16,79, 1,45 Гц) 5,72 (1 H, dd, <i>J</i> =10,47, 1,55 Гц) 4,15 (2 H, br d, <i>J</i> =6,43 Гц) 3,69-3,90 (8 H, m) 1,14-1,27 (4 H, m) 0,73-0,88 (1 H, m)

Данные биологических анализов

[0338] Анализ обмена связанных нуклеотидов. Очищенный GDP-связанный белок KRAS (аминокислоты 1-169), содержащий аминокислотные замены как G12C, так и C118A, а также N-концевую

метку His, предварительно инкубировали с соединением с подбором дозозависимого эффекта в течение 2 часов в аналитическом буфере (25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂ и 0,01% Triton X-100). После предварительного инкубирования с соединением очищенный белок SOS (аминокислоты 564–1049) и GTP (Roche 10106399001) добавляли в аналитические лунки и инкубировали в течение дополнительного часа. Для определения степени ингибирования SOS-опосредованного нуклеотидного обмена в аналитические лунки добавляли очищенный GST-меченный cRAF (аминокислоты 1–149), акцепторные гранулы с никелевым хелатом AlphaLISA (PerkinElmer AL108R) и донорные гранулы с глутатионом AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) и инкубировали в течение 10 минут. Затем аналитические планшеты считывали на считывающем устройстве PerkinElmer EnVision Multilabel Reader с применением технологии AlphaScreen® и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC₅₀.

[0339] Анализ в отношении фосфо-ERK1/2 с использованием MSD. Клетки MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) и A549 (ATCC® CCL-185™) культивировали в среде RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093), содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (ThermoFisher Scientific 16000044) и 1x пенициллин-стрептомицин-глутамин (ThermoFisher Scientific 10378016). За шестнадцать часов до обработки соединением клетки MIA PaCa-2 или A549 высевали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток при плотности 25000 клеток/лунка и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Соединение при подборе дозозависимого эффекта разбавляли в среде для роста, добавляли в соответствующие лунки планшета для культивирования клеток и затем инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 часов. После обработки соединением клетки стимулировали с помощью 10 нг/мл EGF (Roche 11376454001) в течение 10 мин., промывали с помощью ледяного забуференного фосфатом солевого раствора Дульбекко, не содержащего Ca²⁺ или Mg²⁺ (ThermoFisher Scientific 14190144), и затем лизировали в RIPA-буфере (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1% Igepal, 0,5% додецилсульфат натрия, 150 mM NaCl и 0,5% дезоксихолат натрия), содержащем ингибиторы протеаз (Roche 4693132001) и ингибиторы фосфатаз

(Roche 4906837001). Клеточные лизаты хранили замороженными при -80°C в течение ночи. Фосфорилирование ERK1/2 в обработанных соединением лизатах анализировали с применением наборов Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysate (Meso Scale Discovery K151DWD) в соответствии с протоколом изготовителя. Аналитические планшеты считывали на Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC_{50} .

Таблица 15. Биохимическая и клеточная активность соединений

№ прим.	IC_{50} (мкМ) для связанного обмена	IC_{50} для p-ERK (MIA PaCa-2, мкМ)	IC_{50} для p-ERK (A549, мкМ)
1-1	0,355	2,55	>33,3
1-2	2,38	6,08	>100
1-3	0,610	3,84	>100
1-4	>10	>100	>100
1-5	6,66	—	—
1-6	2,88	36,2	>100
1-7	0,209	1,86	>100
1-8	0,894	6,07	>100
1-9	5,92	—	—
1-10	0,381	1,09	11,1
1-11	0,695	8,2	>100
1-12	11,8	—	—
1-13	>10	—	—
1-14	1,78	5,03	>100
1-15	0,562	4,7	>100
1-16	0,492	4,83	>100
1-17	63,5	—	—
1-18	0,370	0,559	>33,3
1-19	0,297	1,33	>100
1-19-1	0,115	0,368	>100
1-19-2	5,10	>100	>100
1-20	0,683	4,99	>100
1-21	1,30	4,89	>100

1-22	>250	—	—
1-23	>250	—	—
1-28	2,20	—	>100
2-1	0,341	1,89	3,7
2-2	12,7	—	—
2-3	4,05	6,53	>100
2-4	>250	—	--
2-5	0,684	5,46	3,7
2-5-1	0,308	1,14	>100
2-5-2	1,35	7,48	3,7
2-6	1,59	2,97	3,7
2-6-1	13,0	—	—
2-6-2	1,25	1,29	3,7
2-7	1,08	3,87	>33,3
2-8	0,361	0,258	>100
2-9	0,301	0,747	>100
2-10	1,73	3,07	>100
3-1	0,266	3,23	>100
3-1-1	3,00	>100	>100
3-1-2	0,302	2,35	>100
3-2	>250	—	—
3-3	11,3	—	—
3-4	>250	—	—
3-5	0,693	5,26	3,7
3-6	1,05	11,8	>100
3-7	6,98	—	
3-8	1,07	7,05	>100
3-9	3,37	9,25	>33,3
3-10	4,74	66,4	11,1
3-11	0,457	3,06	11,1
3-12	2,56	7,66	>100
3-13	6,49	—	—
3-14	5,64	—	—
3-15	4,03	20,1	>100
3-16	2,60	21,3	>100

3-17	5,48	—	—
3-18	2,60	>100	>100
3-19	0,954	2,03	>33,3
3-20	2,99	9,65	>100
3-21	32,0	—	—
3-22	0,249	1,12	>33,3
3-23	4,65	13,6	>100
3-24	9,07	23,7	>100
3-25	>250	—	—
4-1	0,529	2,34	>100
4-2	>250	—	—
4-3	>250	—	—
4-4	>250	—	—
4-5	>250	—	—
4-6	0,630	10,3	>100
4-7	125	—	—
4-8	177	—	—
4-9	>250	—	—
5-1	0,875	2,86	>100
5-2	14,2	—	—
5-3	14,2	—	—
5-4	0,610	3,25	>100
5-5	0,341	2,53	>100
5-6	0,883	5,9	>100
5-7	0,815	3,79	>100
5-8	0,433	1,2	>33,3
5-9	0,139	0,822	>100
6-1	0,537	1,3	3,7
6-2	5,31	—	—
7-1	0,299	0,43	>100
7-2	0,180	0,222	>100
7-3	1,73	5,83	>100
8-1	0,542	0,211	62,3
8-1-1	0,172	0,046	69,8
8-1-2	0,322	0,811	>100

8-2	0,152	0,050	>100
8-3	0,283	0,061	>100
8-3-1	0,282	0,408	>100
8-3-2	0,340	0,028	>100
8-4	0,095	0,017	>33,3
8-5	0,400	2,41	>100
8-6	0,100	0,012	69,9
8-6-2	0,185	0,128	>100
8-6-1	0,066	0,01	>33,3
9-1	0,155	0,052	57,4
9-2	0,289	1,11	74,4
9-3	0,113	0,035	66,1
9-4	0,198	0,023	13
9-5	1,33	3,92	>100
9-6	0,237	3,51	>100
9-7-2	—	0,232	62,0
9-7-1	—	0,023	14,9
9-9	0,147	0,136	65,6
9-10	0,101	0,117	66,5
9-11	0,093	0,147	64
9-12	1,32	1,29	>100
9-13	0,306	0,078	12,8
9-14	0,129	0,344	>100
10-1	24,5	—	—
10-2	1,93	36,1	>100
10-3	1,10	9,33	>100
10-4	0,235	3,47	>100
10-5	0,297	3,41	>100
10-6	1,20	6,07	>100
10-7	0,533	9,2	>100
10-8	1,34	12,9	>100
10-9	1,68	33,6	>100
10-10	0,359	6,85	>100
10-11	0,516	14,7	>100
10-12	0,912	22,6	>100

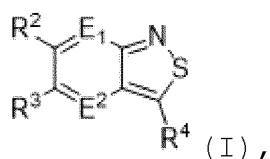
10-13	15,1	—	—
11-1-1	0,231	0,247	42,9
11-1-2	0,151	0,016	21,7
11-2-1	0,219	0,054	10
11-2-2	0,256	0,006	26,4
12	3,34	25,9	>100
13	5,20	>100	>100
14	2,69	—	—
15	2,56	—	—
16	2,93	8,62	33,3
17-1	20,6	—	—
17-2	1,02	2,6	49,1
18-1	23,0	—	—
18-2	0,760	>100	>100
18-3	24,6	—	—
19-1	15,2	—	—
19-2	1,62	4,69	3,7
19-3	115	—	—
20	78,8	—	—
21	9,41	—	—
22	0,927	56,1	>100
23	3,29	3,21	>33,3
24	6,20	—	—
25	0,251	0,786	>100
26	3,90	30,3	>100
27	1,28	12,8	>33,3
28	8,17	—	—
29	3,76	>100	>100
30	7,51	58	>100
31	123	—	—
32	28,6	—	—
33	103	—	—
34	34,2	—	—
35	8,01	79,7	>100
36	39,8	—	—

37	9,07	14,7	>100
38	0,484	1,39	>33,3

Настоящее изобретение описано с использованием предпочтительных вариантов осуществления. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Понятно, что, учитывая описание вариантов осуществления настоящего изобретения, приведенных в данном документе, специалист в данной области может выполнить различные модификации. Такие модификации охватываются формулой изобретения, приведенной ниже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I),



где

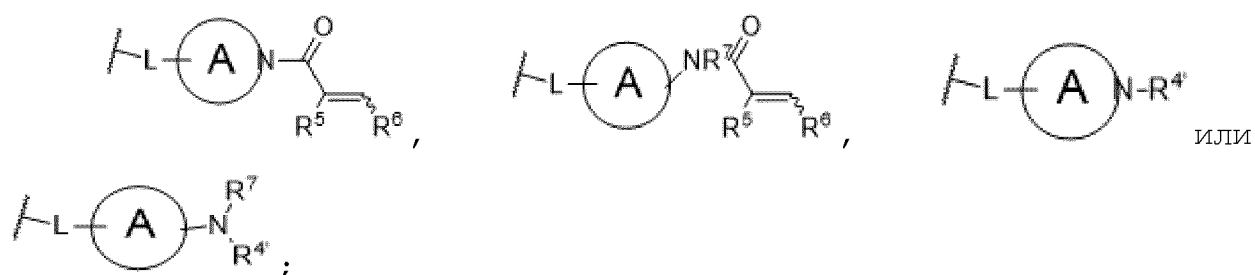
каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, NH-C₁₋₆алкил, N(C₁₋₆алкил)₂, циано или галоген;

R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил;

R⁴ представляет собой

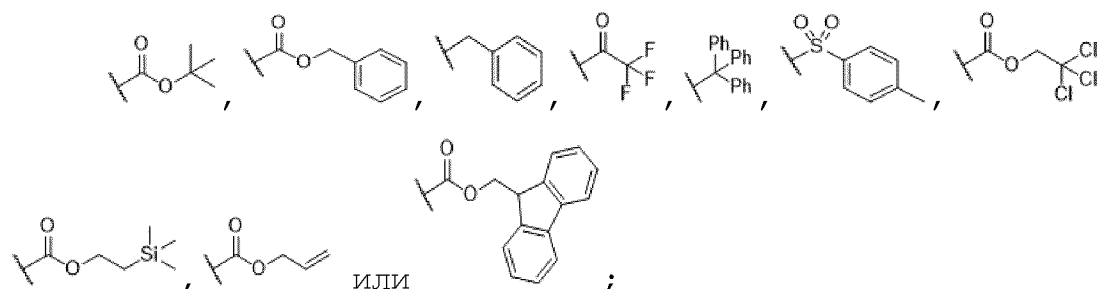


кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

R^{4'} представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкилен-

О-С₁₋₄алкил, С₁₋₆алкилен-ОН, С₁₋₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₄циклоалкил, С₀₋₃алкилен-С₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, С₀₋₃алкилен-С₆₋₁₄арил или выбран из

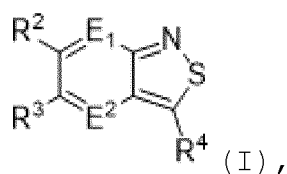


каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой Н, галоген, С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆алкилен-О-С₁₋₄алкил, С₁₋₆алкилен-ОН, С₁₋₆галогеналкил, С₁₋₆алкиленамин, С₀₋₆алкиленамид, С₀₋₃алкилен-С(О)ОН, С₀₋₃алкилен-С(О)ОС₁₋₄алкил, С₁₋₆алкилен-О-арил, С₀₋₃алкилен-С(О)С₁₋₄алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₁₄циклоалкил, С₀₋₃алкилен-С₂₋₁₄гетероциклоалкил, С₀₋₃алкилен-С₆₋₁₄арил, С₀₋₃алкилен-С₂₋₁₄гетероарил или циано, или R⁵ и R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R⁷ представляет собой Н или С₁₋₈алкил, или R⁷ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; или

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I),



где

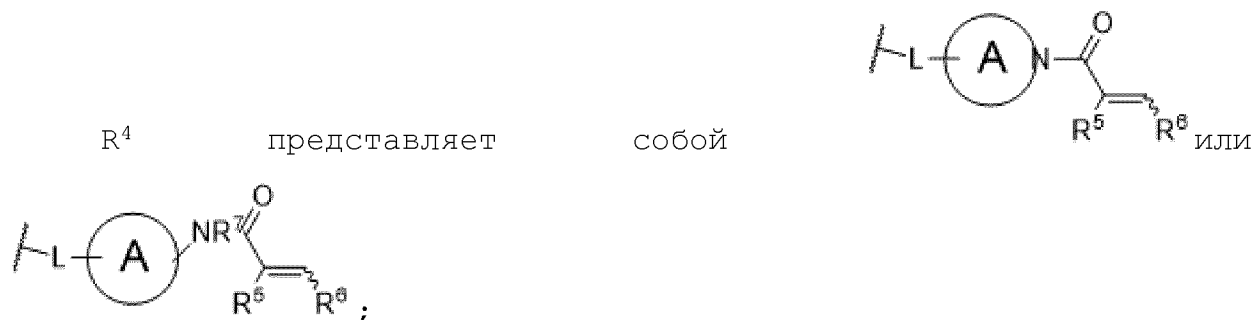
каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

R¹ независимо представляет собой Н, гидроксигруппу, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, С₁₋₆алкокси, NH-С₁₋₆алкил, N(С₁₋₄алкил)₂, циано или галоген;

R² представляет собой галоген, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, С₂₋₃алкинил, С₂₋₃алкинил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₁₄циклоалкил, С₀₋₃алкилен-С₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, С₀₋₃алкилен-С₆₋

$_{14}$ арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

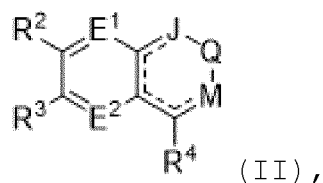
L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-O-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; или

его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II),



где

каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ;

J представляет собой N, NR^{10} или CR^{10} ;

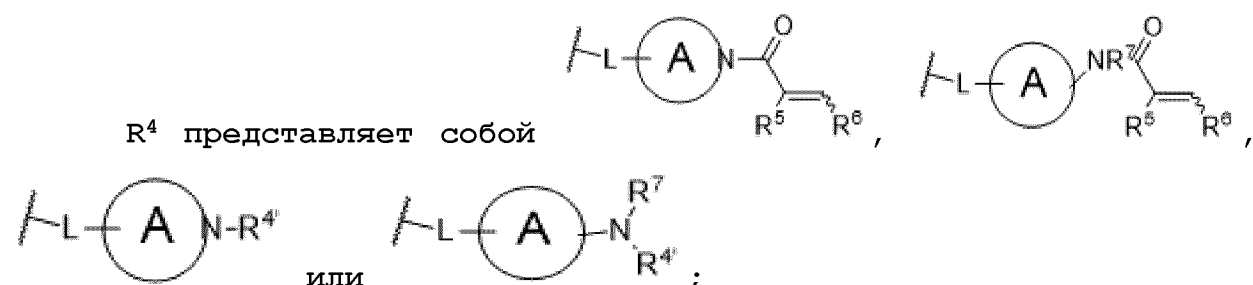
M представляет собой N, NR^{13} или CR^{13} ;

— при необходимости представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;

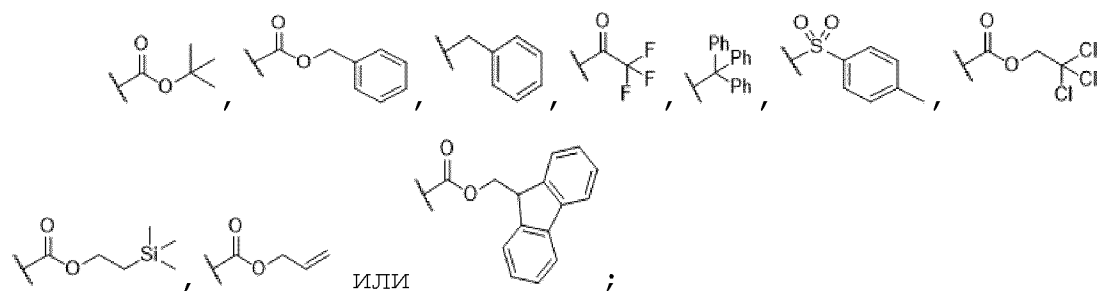


кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-$

C_{0-5} алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

$R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или выбран из



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$

алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}алкилен-C_{6-14}арил$, $NH-C_{0-3}алкилен-C_{2-14}гетероарил$, $NH-C_{0-3}алкилен-C_{3-14}циклоалкил$, $NH-C_{0-3}алкилен-C_{2-14}гетероциклоалкил$, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; и

R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин или C_{3-14} циклоалкил; или

его фармацевтически приемлемая соль,

при условии, что:

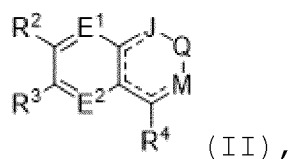
(1) если J представляет собой NR^{10} , M представляет собой N или CR^{13} ;

(2) если M представляет собой NR^{13} , J представляет собой N или CR^{10} ;

(3) если J представляет собой CR^{10} , M представляет собой N или NR^{13} ; и

(4) если M представляет собой CR^{13} , J представляет собой N или NR^{10} .

4. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II),



где

каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ;

J представляет собой N, NR^{10} или CR^{10} ;

M представляет собой N, NR^{13} или CR^{13} ;

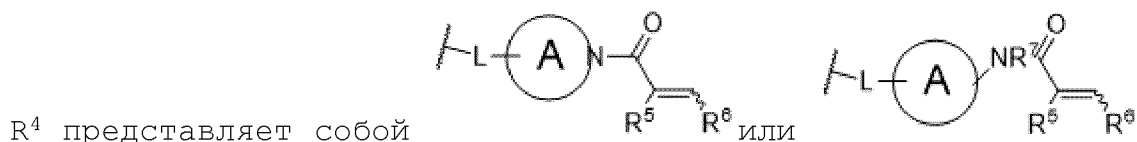
—при необходимости представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}алкил)_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил,

C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



;

кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

Л представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен О, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-О-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидрокси, C_{1-3} алкокси, циано, нитро или C_{3-6} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-}

залкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; и

R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин или C_{3-14} циклоалкил; или

его фармацевтически приемлемая соль,

при условии, что:

(1) если J представляет собой NR^{10} , M представляет собой N или CR^{13} ;

(2) если M представляет собой NR^{13} , J представляет собой N или CR^{10} ;

(3) если J представляет собой CR^{10} , M представляет собой N или NR^{13} ; и

(4) если M представляет собой CR^{13} , J представляет собой N или NR^{10} .

5. Соединение по п. 3 или п. 4, где, если Q представляет собой $C=O$, и каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , то либо

(1) R^{10} представляет собой C_{1-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{1-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{1-3} алкилен- C_{2-7} гетероциклоалкил или галоген; либо

(2) R^{13} представляет собой C_{1-3} галогеналкил или C_{3-5} циклоалкил.

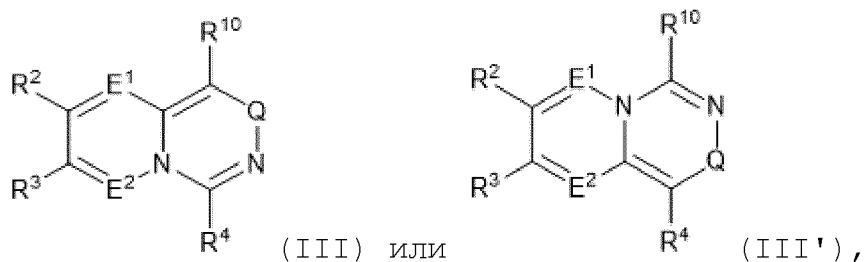
6. Соединение по п. 3 или п. 4, где J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой CR^{13} .

7. Соединение по п. 3 или п. 4, где J представляет собой CR^{10} , и M представляет собой NR^{13} .

8. Соединение по п. 3 или п. 4, где J представляет собой N, и M представляет собой NR^{13} .

9. Соединение по п. 3 или п. 4, где J представляет собой NR^{10} , и M представляет собой N.

10. Соединение, характеризующееся структурой формулы (III) или (III'),



где

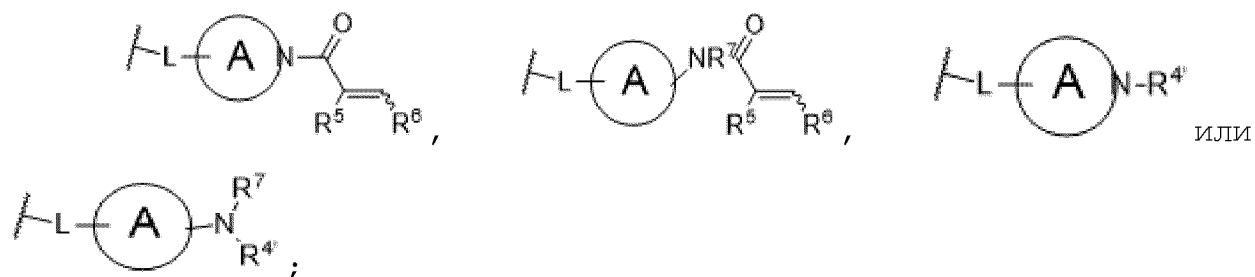
каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой N или CR^1 ;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $NH-C_{1-4}$ алкил, $N(C_{1-4}алкил)_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;

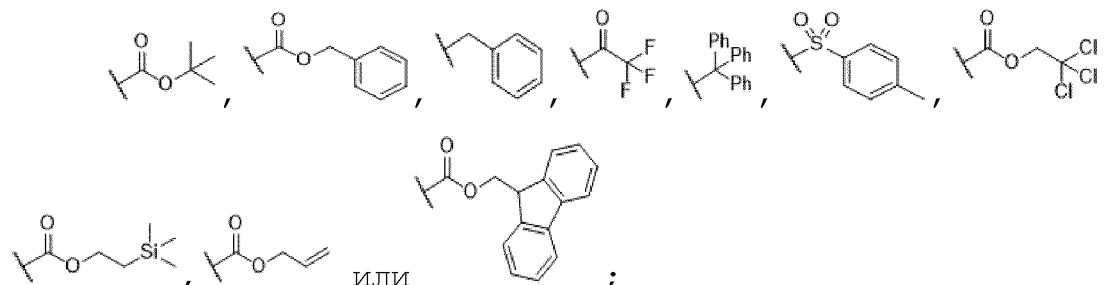
R^4 представляет собой



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

R^4 представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или выбран из



каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

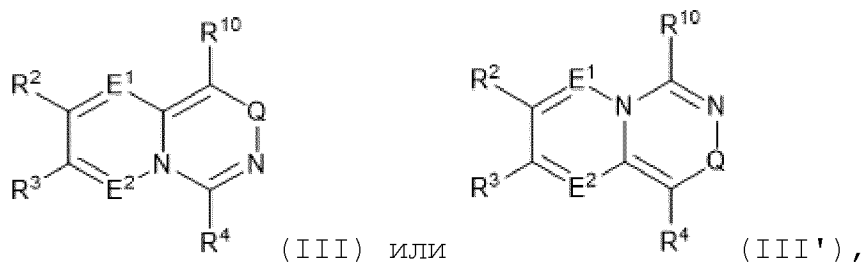
Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, гидроксигруппа, C_{1-6} алкокси, циано, нитро или C_{3-14} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, характеризующееся структурой формулы (III) или (III'),



где

каждый из E¹ и E² независимо представляет собой N или CR¹;

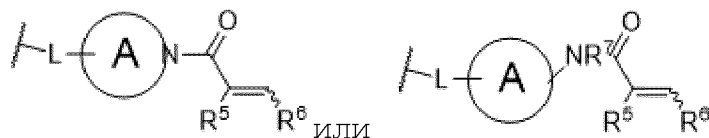
R¹ независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, NH-C₁₋₄алкил, N(C₁₋₄алкил)₂, циано или галоген;

R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, OR', N(R')₂, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₄циклоалкил, C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R³ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, C₁₋₃алкокси, C₃₋₄циклоалкил,

C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, арил или гетероарил;

R⁴ представляет собой



;

кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом

углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

Q представляет собой CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$ или $C=NR^8$;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, гидроксигруппа, C_{1-6} алкокси, циано, нитро или C_{3-14} циклоалкил, или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное кольцо;

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 10 или п. 11, характеризующееся структурой формулы (III).

13. Соединение по п. 10 или п. 11, характеризующееся структурой формулы (III').

14. Соединение по любому из пп. 3-12, где Q представляет собой $C=O$.

15. Соединение по любому из пп. 3-12, где Q представляет собой $C=S$.

16. Соединение по любому из пп. 3-12, где Q представляет собой $C=NR^8$.

17. Соединение по п. 16, где R^8 представляет собой C_{1-2} алкил.

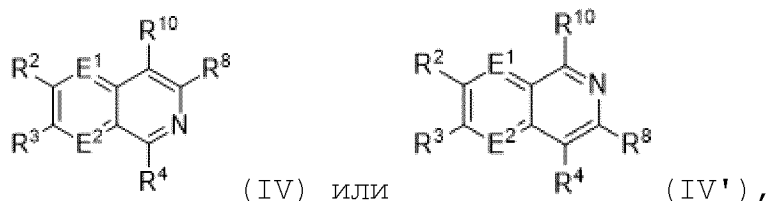
18. Соединение по любому из пп. 3-12, где Q представляет собой CR^8R^9 .

19. Соединение по любому из пп. 3-12, где Q представляет собой $C=CR^8R^9$.

20. Соединение по п. 18 или п. 19, где R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо.

21. Соединение по п. 18 или п. 19, где R^8 представляет собой C_{1-2} алкил, и R^9 представляет собой H.

22. Соединение, характеризующееся структурой формулы (IV) или (IV'),



где

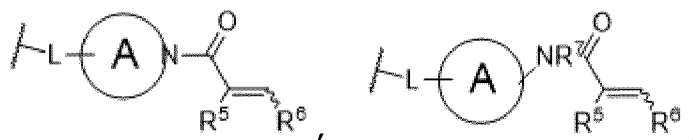
каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N;

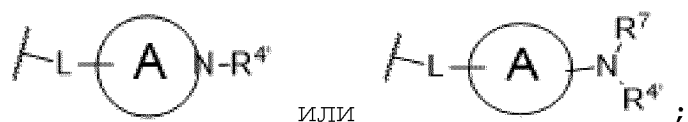
R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}алкил)_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-4} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;

R^4 представляет собой

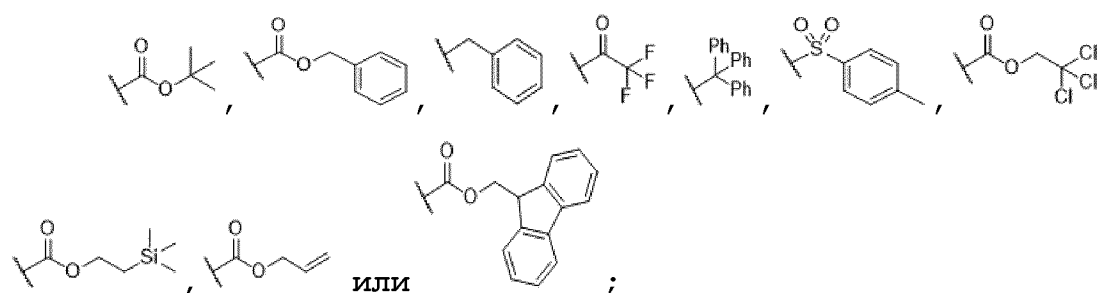




кольцо А представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

Л представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -O-C₀₋₅алкилен, -S-C₀₋₅алкилен или -NH-C₀₋₅алкилен, и при этом в случае C₂₋₆алкилена, -O-C₂₋₅алкилена, -S-C₂₋₅алкилена и NH-C₂₋₅алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

R^{4'} представляет собой H, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил или выбран из



каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкилен-O-C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкиленамин, C₀₋₆алкиленамид, C₀₋₃алкилен-C(O)OH, C₀₋₃алкилен-C(O)OC₁₋₄алкил, C₁₋₆алкилен-O-арил, C₀₋₃алкилен-C(O)C₁₋₄алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₄циклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероциклоалкил, C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил, C₀₋₃алкилен-C₂₋₁₄гетероарил или циано, или R⁵ и R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R⁷ представляет собой H или C₁₋₈алкил, или R⁷ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

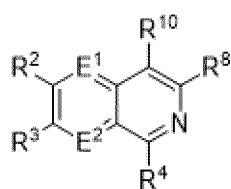
R⁸ представляет собой H, C₁₋₃алкил, гидокси, C₁₋₃алкокси, галоген, циано, нитро, C₃₋₁₄циклоалкил или NR¹¹R¹²;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H , C_{1-8} алкил или C_{3-14} циклоалкил; и

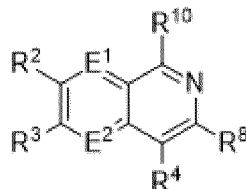
R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $N-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $N-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, характеризующееся структурой формулы (IV) или (IV'),



(IV) или



(IV'),

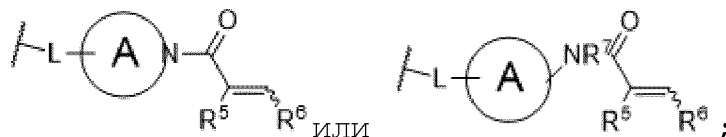
где

каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N ;

R^1 независимо представляет собой H , гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}алкил)_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-2} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил;



R^4 представляет собой

кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное

кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-O-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-OH, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^8 представляет собой H, C_{1-3} алкил, гидроксигруппа, C_{1-3} алкокси, галоген, циано, нитро, C_{3-14} циклоалкил или $NR^{11}R^{12}$;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил или C_{3-15} циклоалкил; и

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

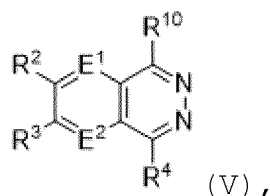
24. Соединение по п. 22 или п. 23, характеризующееся структурой формулы (IV).

25. Соединение по п. 22 или п. 23, характеризующееся структурой формулы (IV').

26. Соединение по любому из пп. 22-25, где каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , и R^8 представляет собой гидроксигруппу, галоген, нитро или C_{3-6} -циклоалкил.

27. Соединение по любому из пп. 22-25, где R^8 представляет собой метил.

28. Соединение, характеризующееся структурой формулы (V),



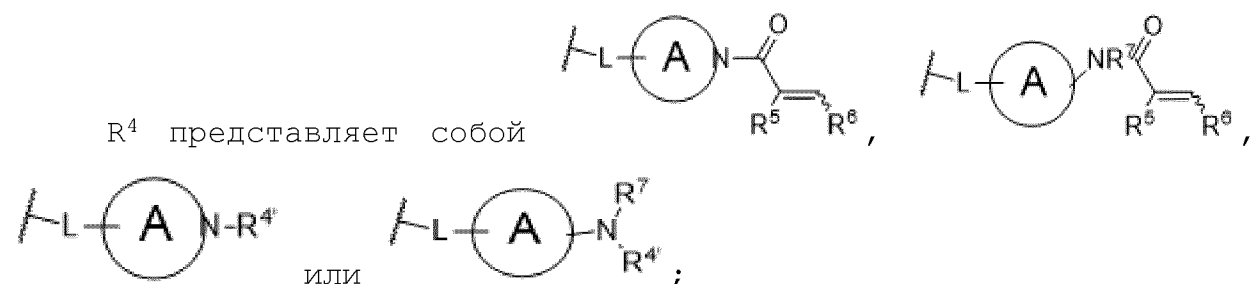
где

каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -алкокси, $NH-C_{1-6}$ -алкил, $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил, C_{0-3} -алкилен- C_{3-14} -циклоалкил, C_{0-3} -алкилен- C_{2-14} -гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} -алкилен- C_{6-14} -арил или C_{0-3} -алкилен- C_{2-14} -гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-14} -циклоалкил, C_{2-14} -гетероциклоалкил, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-14} -циклоалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, арил или гетероарил;

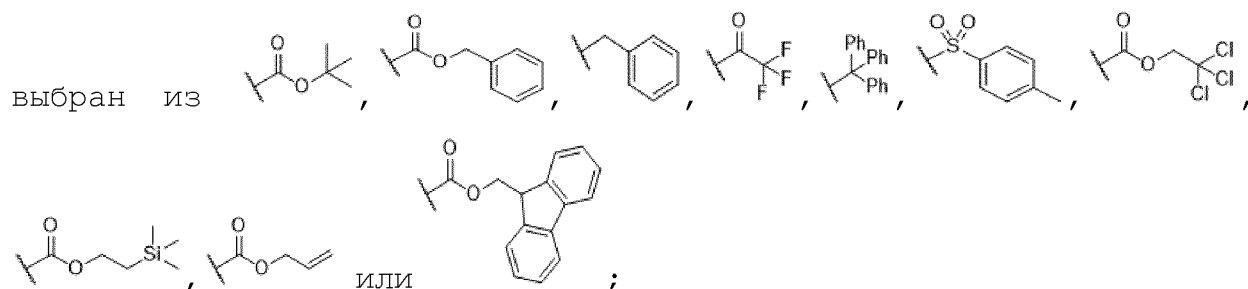


кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} -алкилен, $-O-C_{0-5}$ -алкилен, $-S-$

C_{0-5} алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

$R^{4'}$ представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или



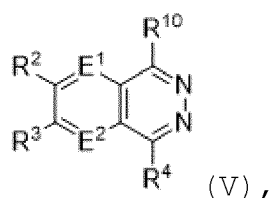
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен- O -арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение, характеризующееся структурой формулы (V),



где

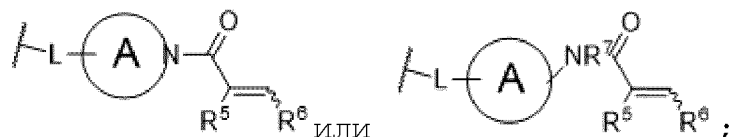
каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой CR^1 или N;

R^1 независимо представляет собой H, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, $NH-C_{1-6}$ алкил, $N(C_{1-6}алкил)_2$, циано или галоген;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, OR' , $N(R')_2$, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил или C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, и каждый R' независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, арил или гетероарил, или два заместителя R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, арил или гетероарил;

R^4 представляет собой



кольцо A представляет собой моноциклическое 4-7-членное кольцо или бициклическое, соединенное мостиковой связью, конденсированное или спиро- 6-11-членное кольцо;

L представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-O-C_{0-5}$ алкилен, $-S-C_{0-5}$ алкилен или $-NH-C_{0-5}$ алкилен, и при этом в случае C_{2-6} алкилена, $-O-C_{2-5}$ алкилена, $-S-C_{2-5}$ алкилена и $NH-C_{2-5}$ алкилена один атом углерода в алкиленовой группе может быть необязательно заменен O, S или NH;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиленамин, C_{0-6} алкиленамид, C_{0-3} алкилен- $C(O)OH$, C_{0-3} алкилен- $C(O)OC_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкилен-О-арил, C_{0-3} алкилен- $C(O)C_{1-4}$ алкилен-ОН, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_{0-3}

алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил или циано, или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R^7 представляет собой H или C_{1-8} алкил, или R^7 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо; и

R^{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, C_{1-6} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, галоген, циано или C_{1-6} алкиленамин; или

его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 .

31. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, пп. 6-29, где E^1 представляет собой CR^1 , и E^2 представляет собой N.

32. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, пп. 6-29, где E^1 представляет собой N, и E^2 представляет собой CR^1 .

33. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, пп. 6-29, где каждый из E^1 и E^2 представляет собой N.

34. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, пп. 6-33, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, C_{2-15} гетероциклоалкил, C_{1-4} алкокси, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-14} арил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил, $O-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил, $NH-C_{1-8}$ алкил, $N(C_{1-8}алкил)_2$, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} арил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероарил, $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-14} циклоалкил или $NH-C_{0-3}$ алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил.

35. Соединение по п. 28 или п. 29, где каждый из E^1 и E^2 представляет собой CR^1 , и R^{10} представляет собой C_{1-3} алкилен- C_{6-14} арил, C_{1-3} алкилен- C_{2-14} гетероарил, C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил, C_{1-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил или галоген.

36. Соединение по любому из пп. 3-33, где R^{10} представляет

собой

C_{1-8} алкил.

37. Соединение по любому из пп. 3-33, где R^{10} представляет собой

C_{0-3} алкилен- C_{6-14} арил.

38. Соединение по любому из пп. 3-34, где R^{10} представляет собой

C_{0-3} алкилен- C_{3-14} гетероарил.

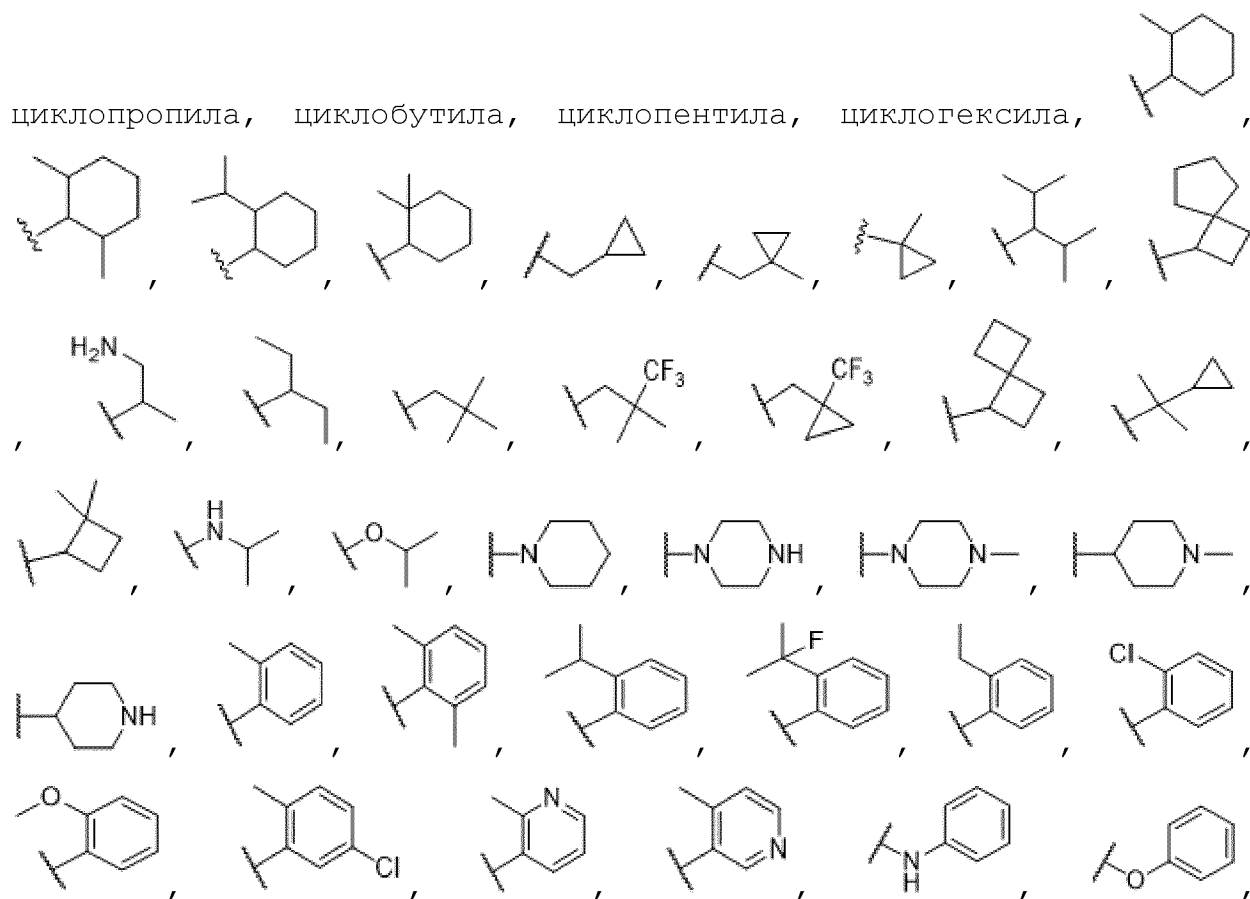
39. Соединение по любому из пп. 3-35, где R^{10} представляет собой

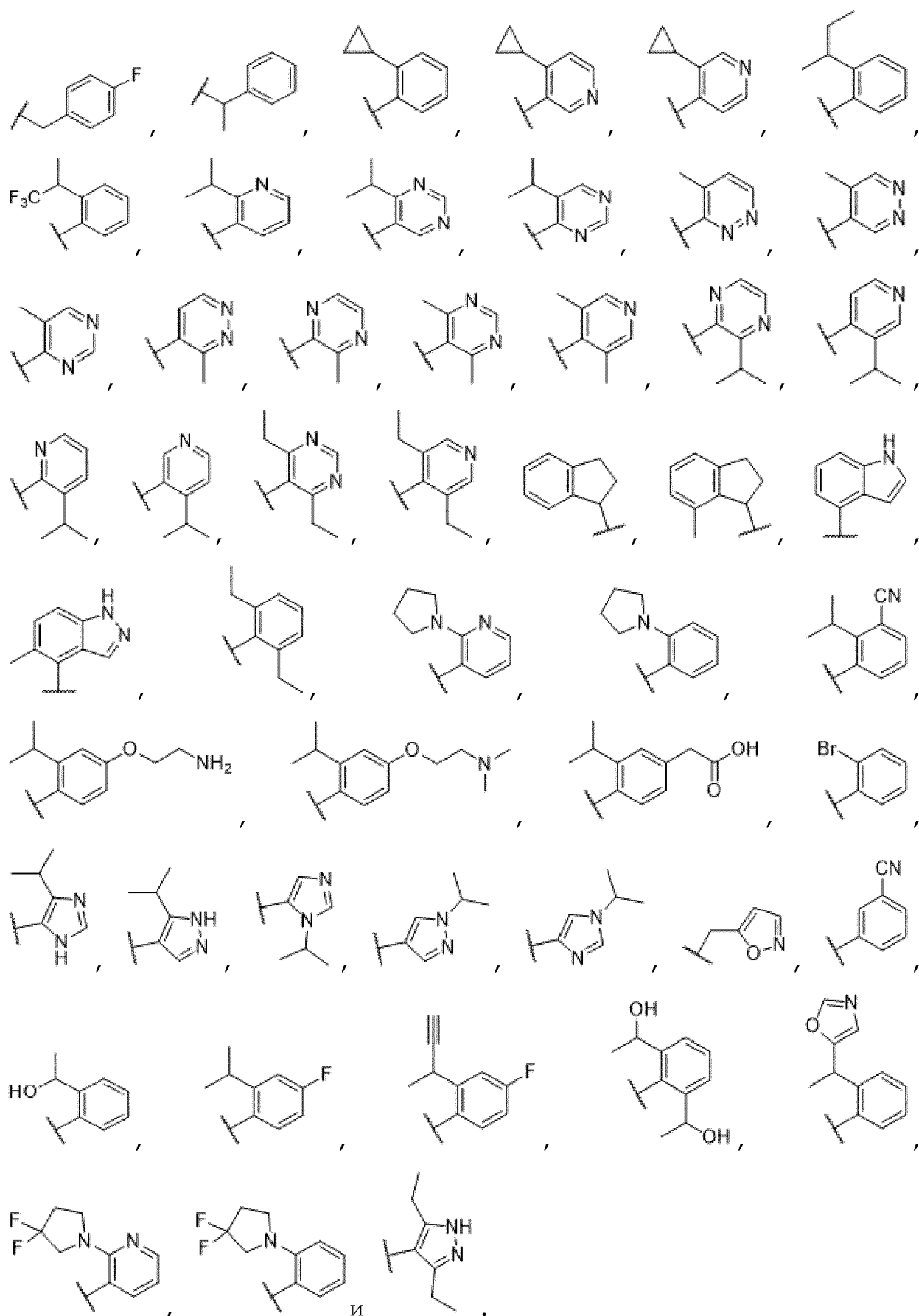
C_{0-3} алкилен- C_{3-14} циклоалкил.

40. Соединение по любому из пп. 3-24, п. 26, п. 27 и пп. 30-33, где R^{10} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{2-14} гетероциклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 3-33, где R^{10} представляет собой C_{0-6} алкиленамин.

42. Соединение по любому из пп. 3-33, где R^{10} выбран из группы, состоящей из *i*-Pr, *t*-Bu, фенила, бензила, OCH_3 , Cl,

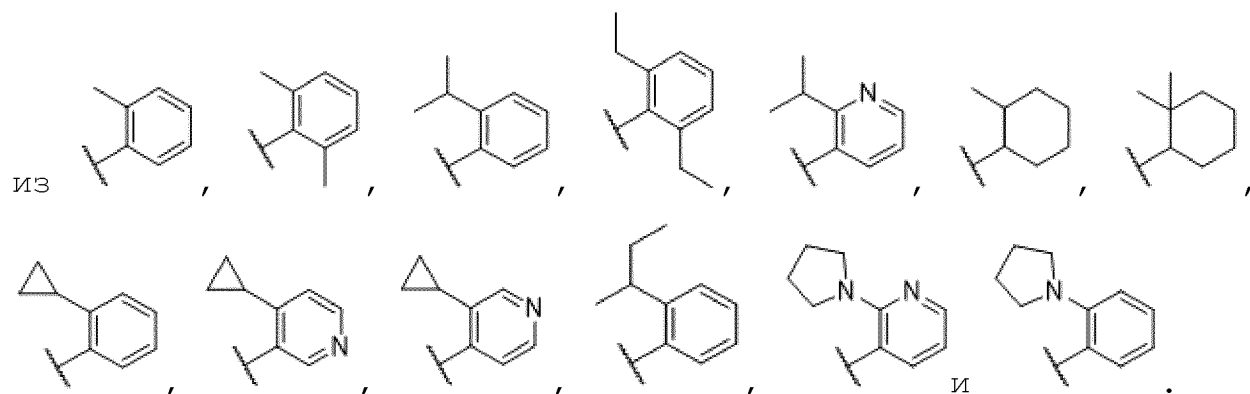




43. Соединение по любому из пп. 3-33, где R^{10} предусматривает орто-замещенный арил, орто-замещенный гетероарил

или 2-замещенный циклогексил.

44. Соединение по п. 43, где R^{10} выбран из группы, состоящей



45. Соединение по любому из пп. 1-44, где R^1 представляет собой Н.

46. Соединение по любому из пп. 1-44, где R^1 представляет собой F.

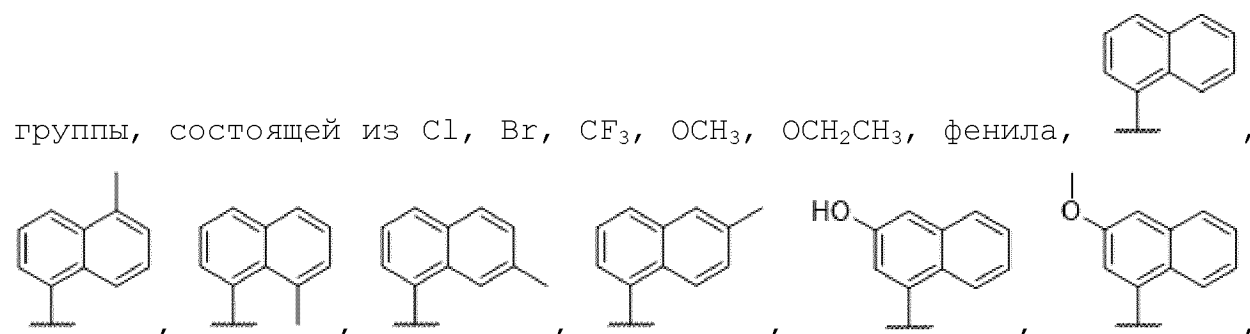
47. Соединение по любому из пп. 1-44, где R^1 представляет собой метил.

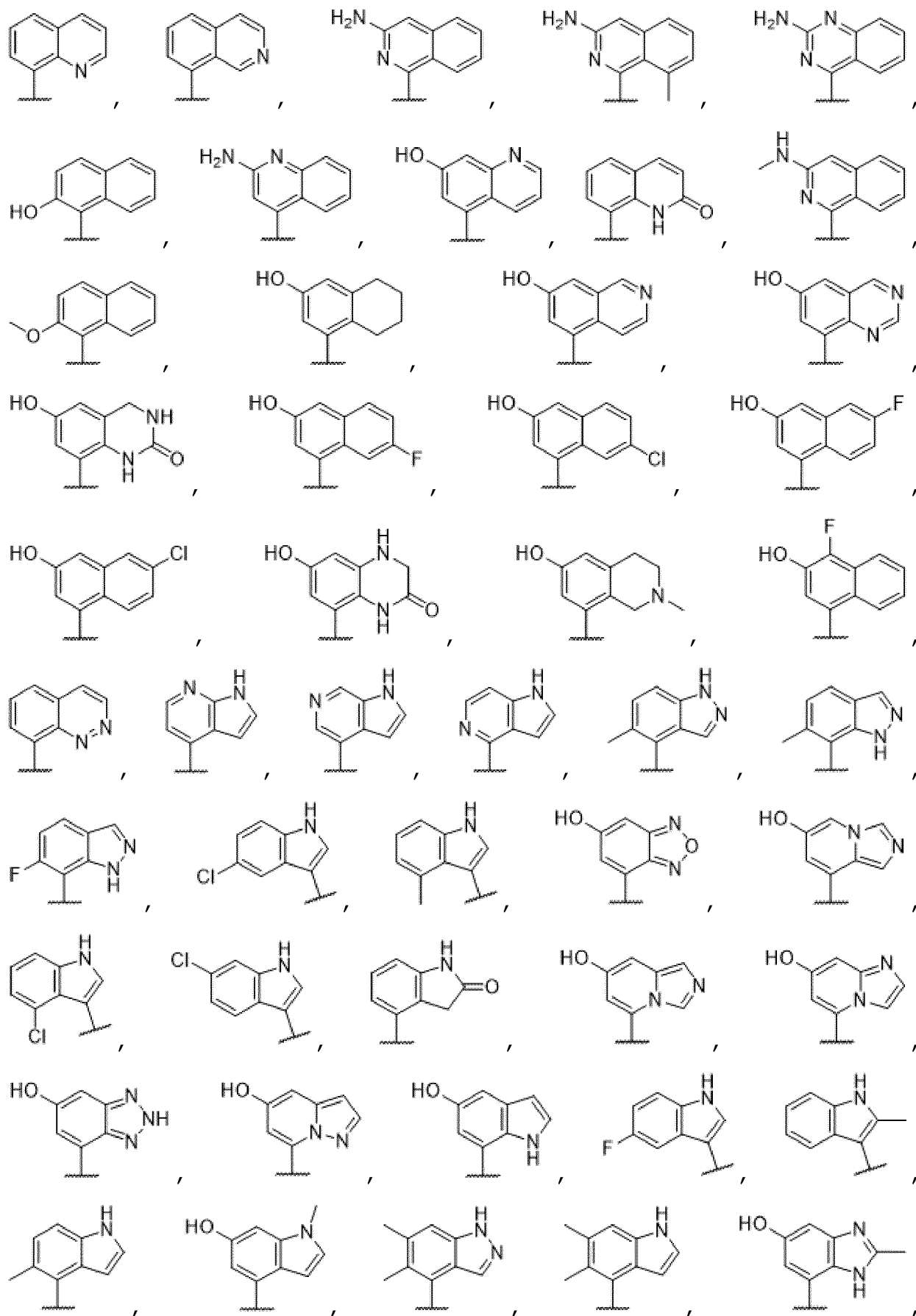
48. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^2 представляет собой арил.

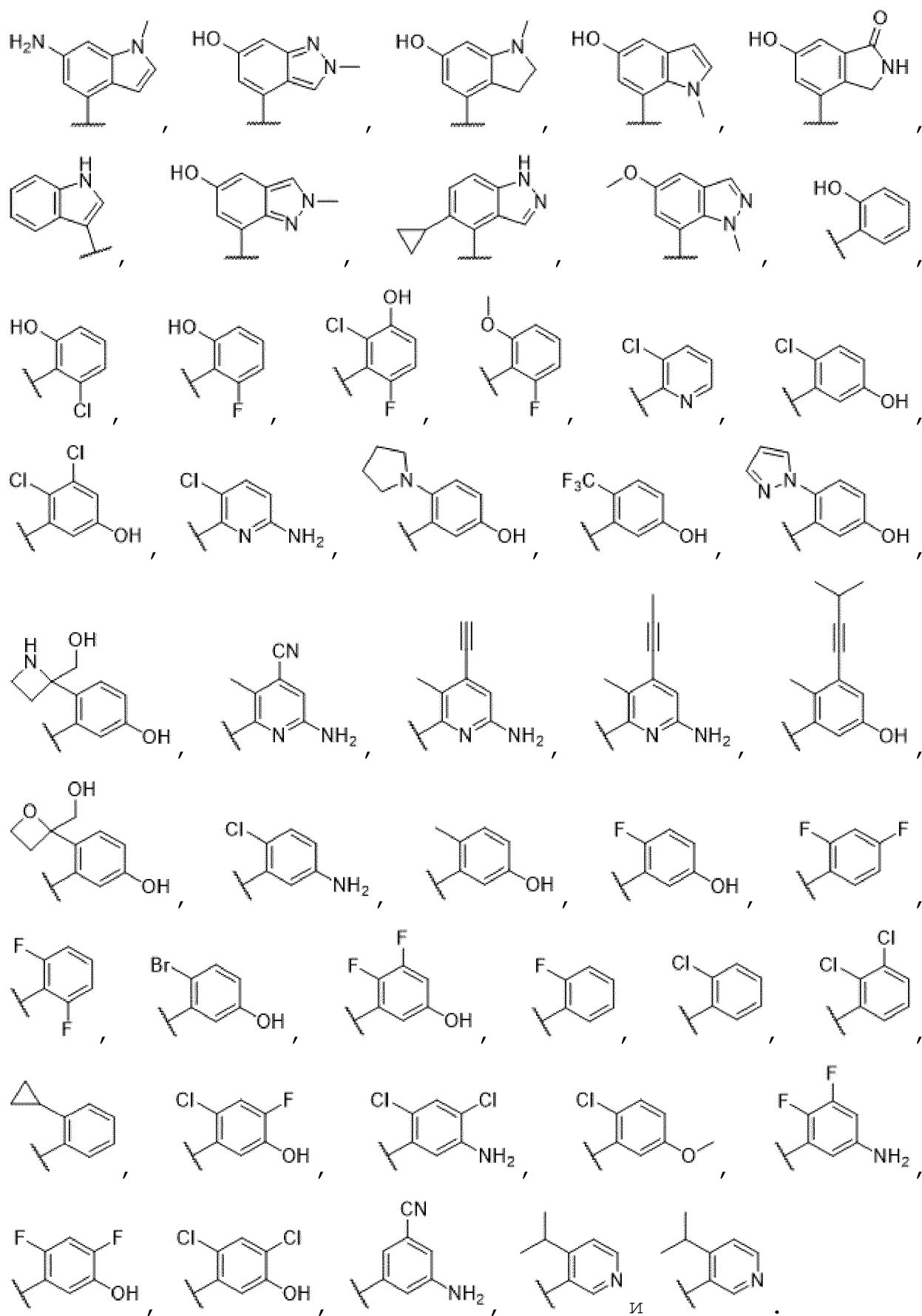
49. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^2 представляет собой гетероарил.

50. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пиперидин, пирролидин, азетидин, фенил, нафтил, пиридил, индазолил, индолил, азаиндолил, индолинил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, имидазолил, циннолинил, имидазопиридил, пиразолопиридил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиназолинонил, индолинонил, изоиндолинонил, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолинил или тетрагидроизохинолинил.

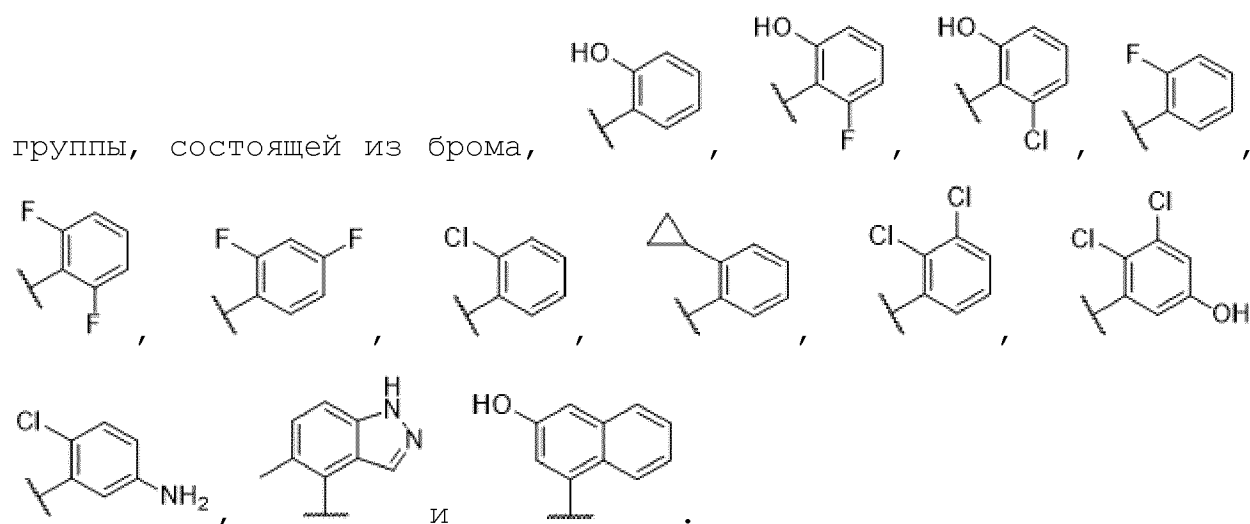
51. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^2 выбран из







52. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^2 выбран из



53. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^3 представляет собой галоген.

54. Соединение по п. 53, где R^3 представляет собой Cl.

55. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^3 представляет собой

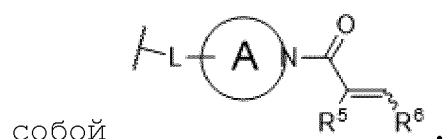
C_{1-2} алкил.

56. Соединение по п. 55, где R^3 представляет собой метил.

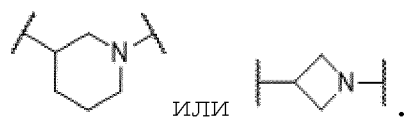
57. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^3 представляет собой C_{1-2} галогеналкил.

58. Соединение по п. 57, где R^3 представляет собой CF_3 .

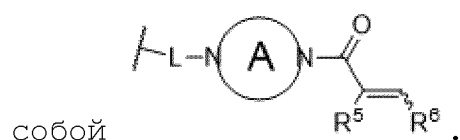
59. Соединение по любому из пп. 1-58, где R^4 представляет



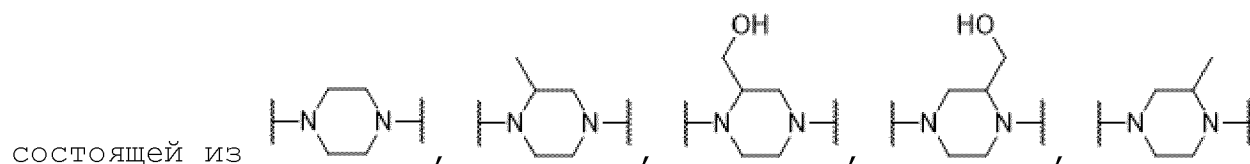
60. Соединение по п. 59, где кольцо А представляет собой

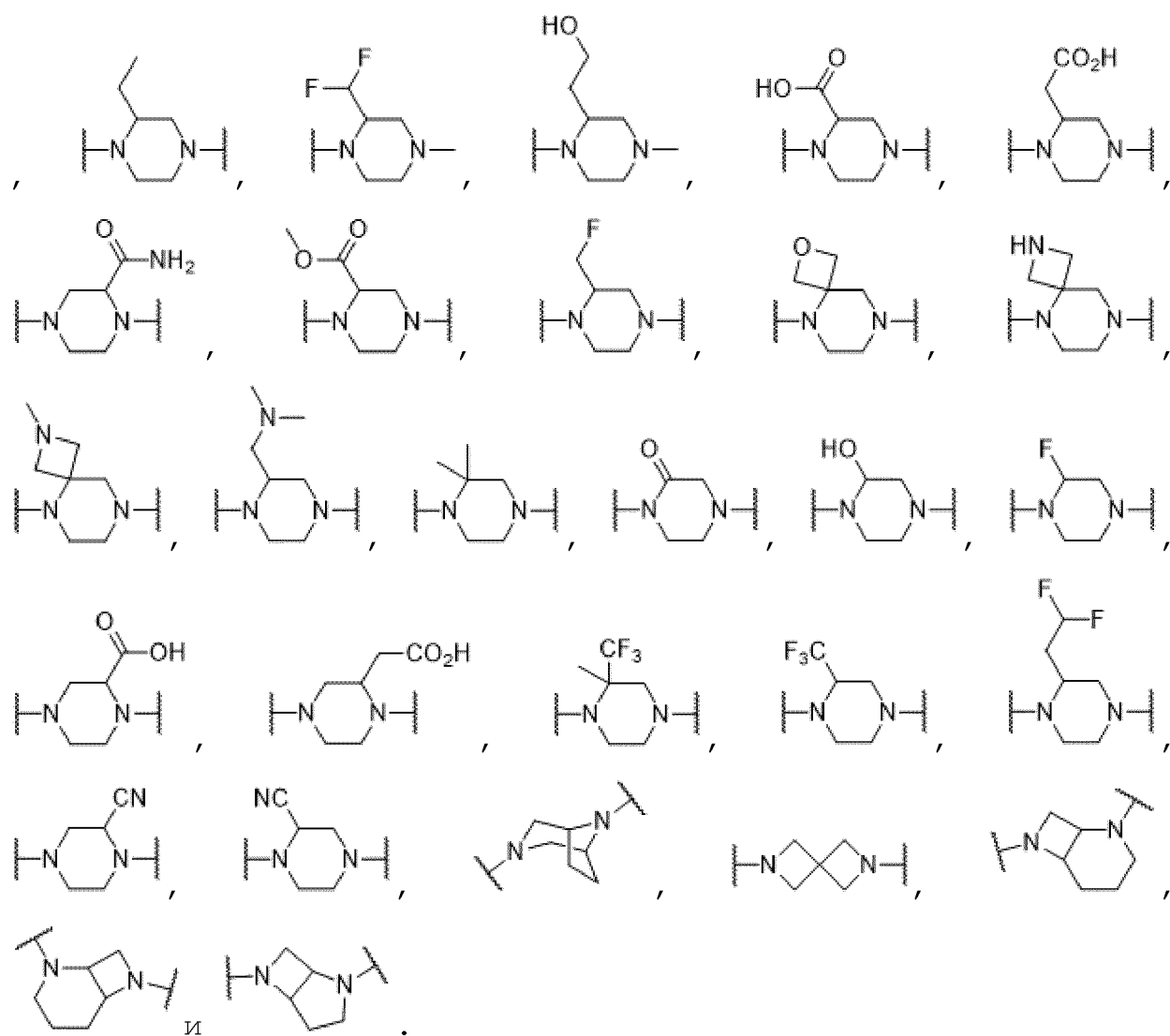


61. Соединение по любому из пп. 1-58, где R^4 представляет

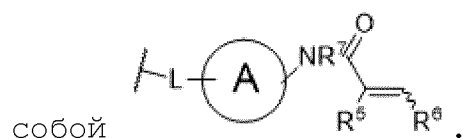


62. Соединение по п. 61, где кольцо А выбрано из группы,

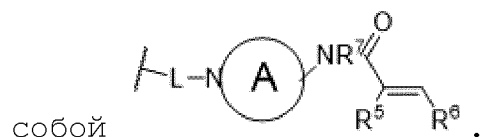




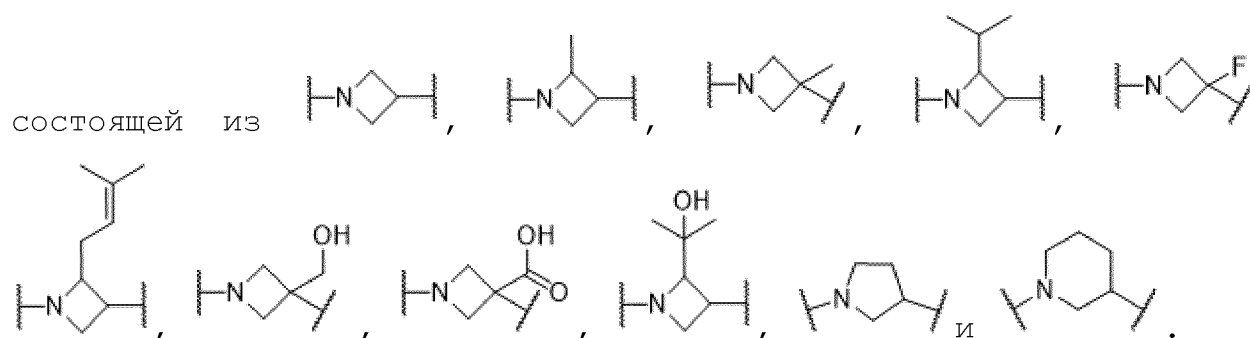
63. Соединение по любому из пп. 1-58, где R^4 представляет



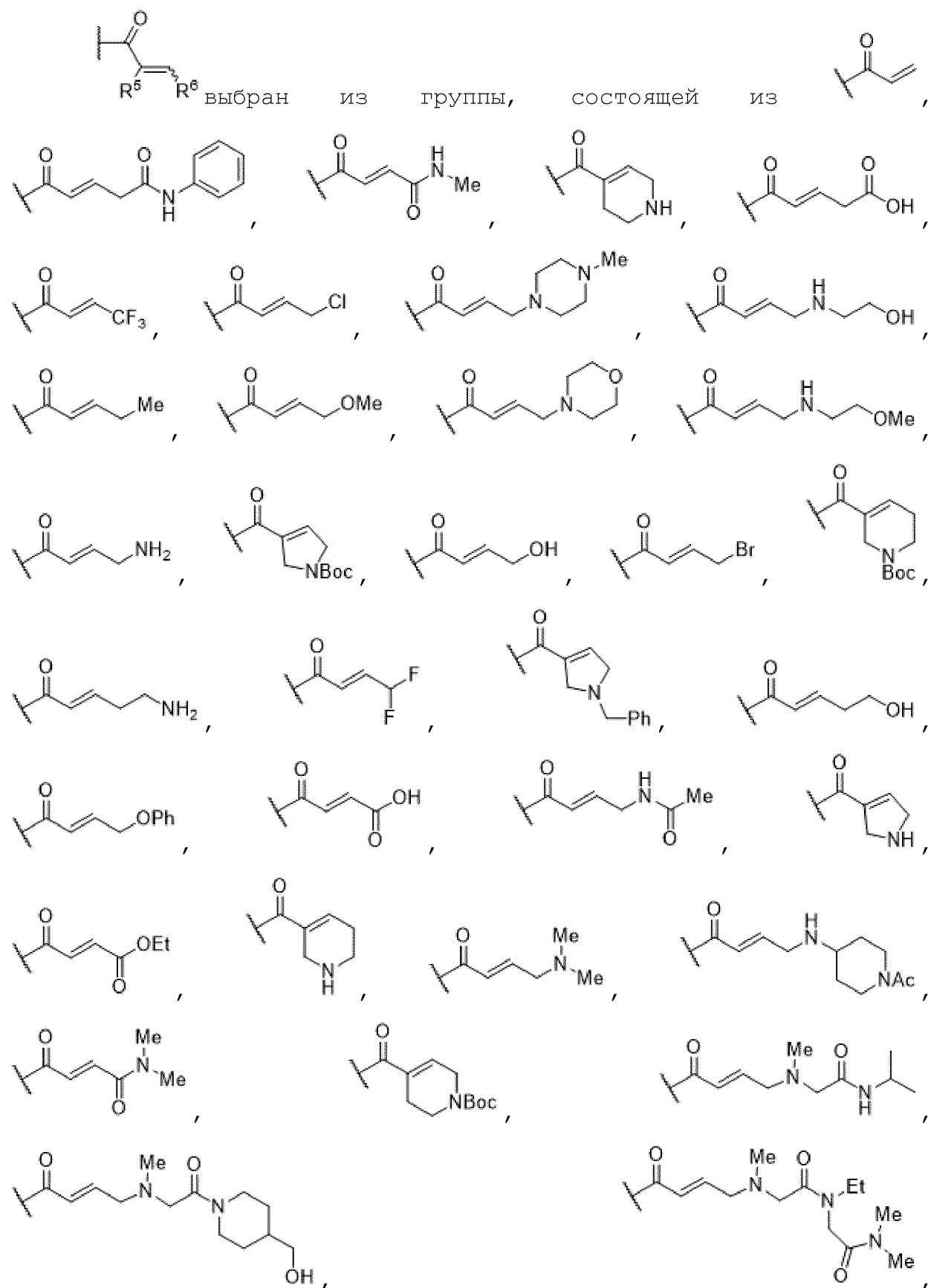
64. Соединение по любому из пп. 1-58, где R^4 представляет

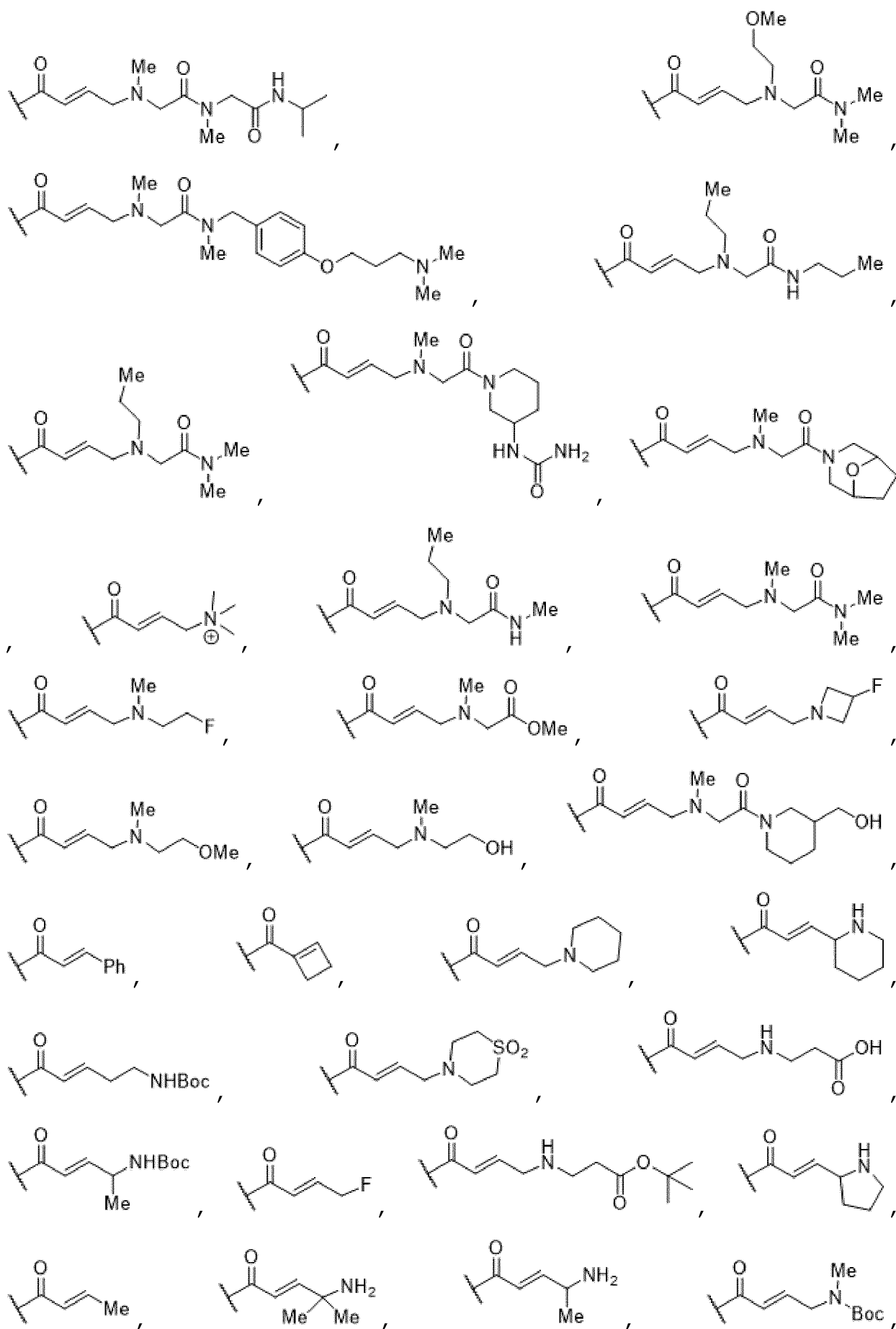


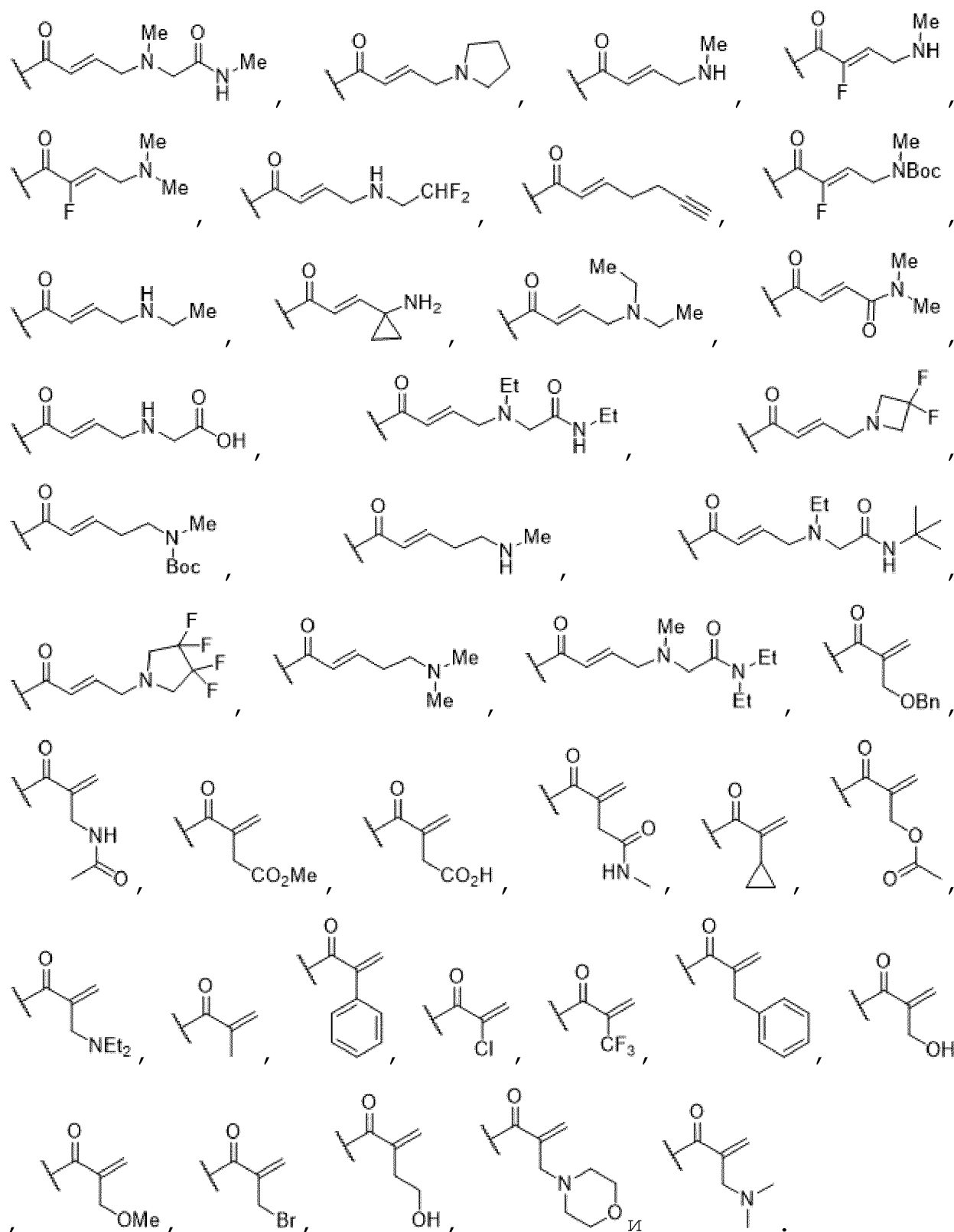
65. Соединение по п. 64, где кольцо А выбрано из группы,



66. Соединение по любому из пп. 59–65, где







67. Соединение по любому из пп. 59-66, где L представляет собой связь.

68. Соединение по любому из пп. 59-66, где L представляет собой

C_{1-2} алкилен.

69. Соединение по п. 59, п. 60, п. 62, п. 63 или п. 66, где

L представляет собой O.

70. Соединение по п. 59, п. 60, п. 62, п. 63 или п. 66, где L представляет собой S.

71. Соединение по п. 59, п. 61, п. 64, п. 65 или п. 66, где L представляет собой NH.

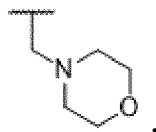
72. Соединение по любому из пп. 1-59, п. 61, п. 63, п. 64 и п. 66, где кольцо A предусматривает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил или азетидинил.

73. Соединение по п. 72, где кольцо A предусматривает пиперидинил.

74. Соединение по любому из пп. 1-59, п. 61, п. 63, п. 64 и п. 65, где R⁵ представляет собой H или галоген.

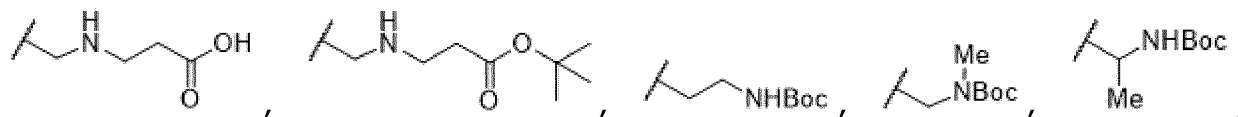
75. Соединение по любому из пп. 1-59, п. 61, п. 63, п. 64 и п. 65, где R⁵ представляет собой H, Br, Cl, F, CN, CH₃, CF₃, CH₂Br, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂фенил, циклопропил, фенил, CH₂фенил, CH₂OCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂CH₃, CH₂NHC(O)CH₃,

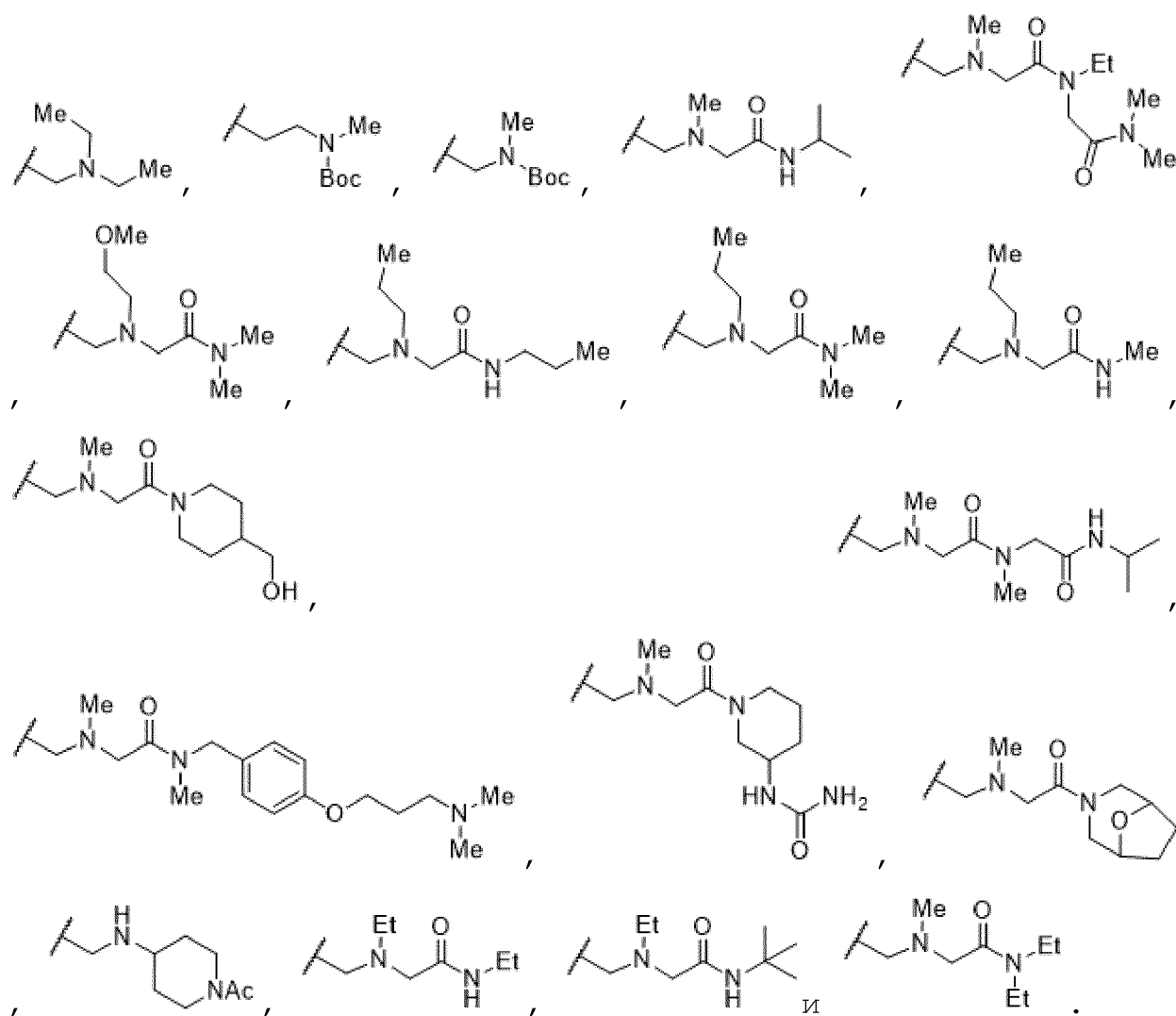
CH₂C(O)NHCH₃, CH₂OC(O)CH₃ или



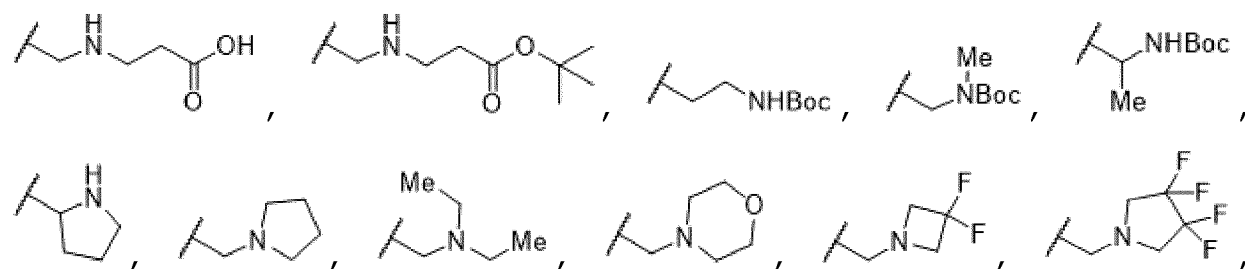
76. Соединение по любому из пп. 1-65 и пп. 67-75, где R⁶ представляет собой H, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилен-O-C₁₋₂алкил, C₁₋₃алкилен-OH, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃алкиленамин, C₀₋₃алкиленамид, C₀₋₁алкилен C(O)OC₁₋₃алкил, C₀₋₁алкилен-C₂₋₇гетероциклоалкил, C₀₋₁алкилен-C₃₋₈циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₆₋₁₄арил.

77. Соединение по п. 76, где R⁶ представляет собой C₁₋₃алкиленамин или C₁₋₃алкиленамид и выбран из группы, состоящей из CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHфенила, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂, CH₂NHCH₂CH₃,





78. Соединение по любому из пп. 1-65 и пп. 67-75, где R^6 представляет собой фенил, циклопропил, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2NH_2 , $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl , CH_2Br , CH_2OCH_3 , CH_2O фенил, CH_2OH , CO_2H , $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3 , $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$ фенил, CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH , CH_2NMe_2 , $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,



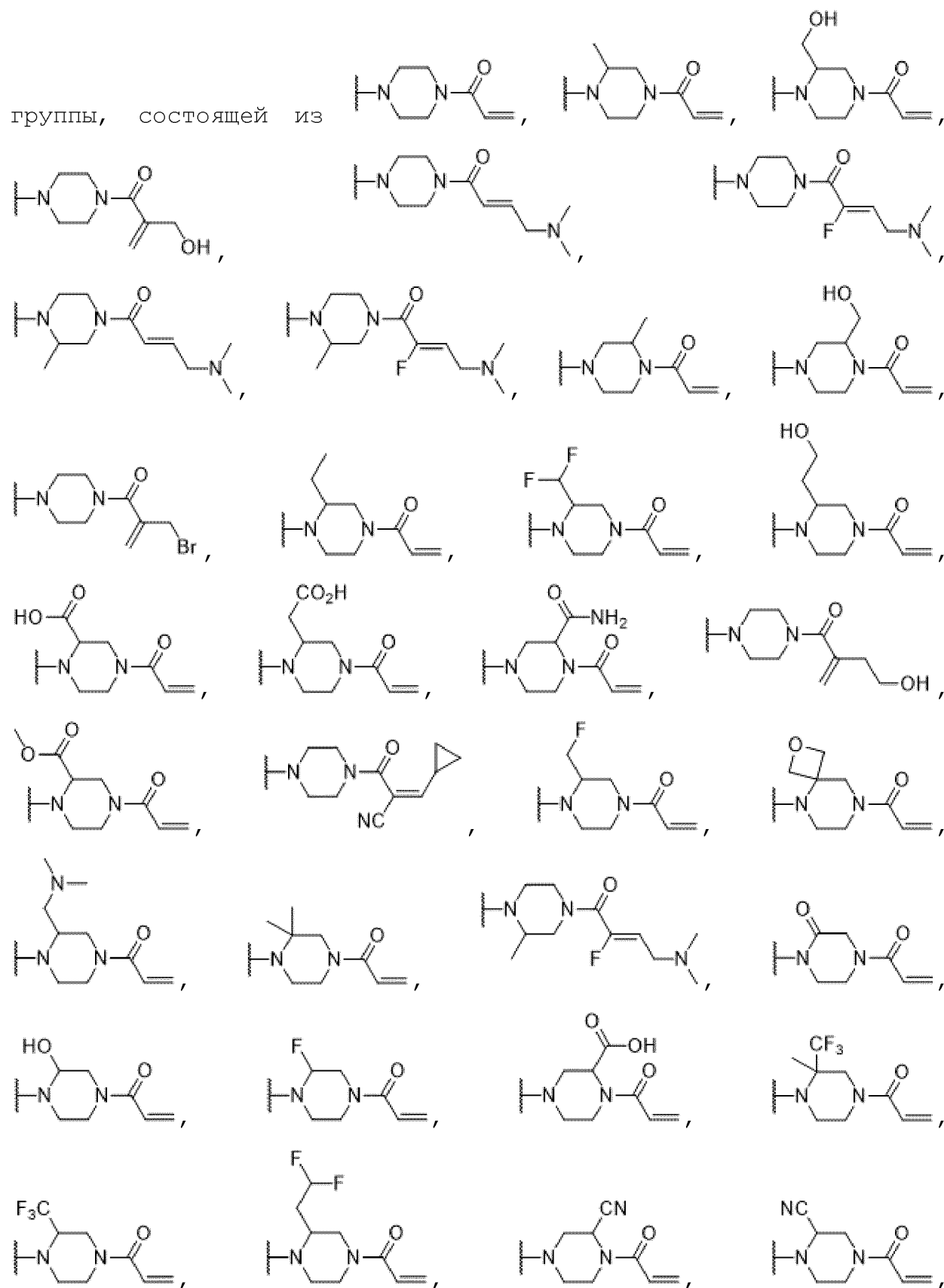
R⁶ вместе представляют собой , , , , , ,  или .

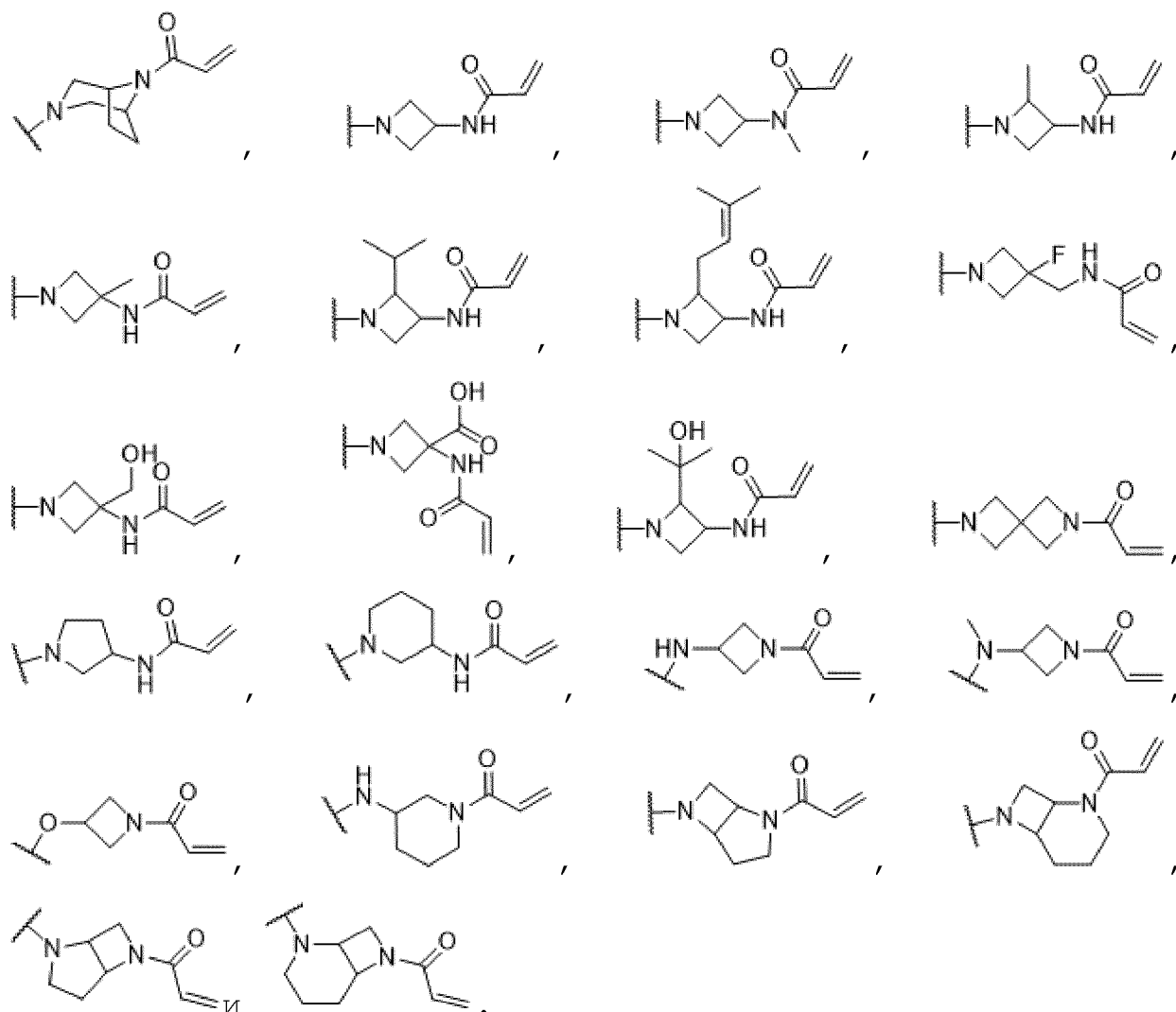
82. Соединение по любому из пп. 1-58 и пп. 63-80, где R⁷ представляет собой метил.

83. Соединение по любому из пп. 1-58, пп. 63-65, пп. 67-73 и пп. 76-78, где R^7 и R^5 вместе представляют собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$.

84. Соединение по любому из пп. 1-58, где R^4 выбран из

группы, состоящей из





85. Соединение, представленное в таблице 1.

86. Соединение по любому из пп. 1-85 в форме фармацевтически приемлемой соли.

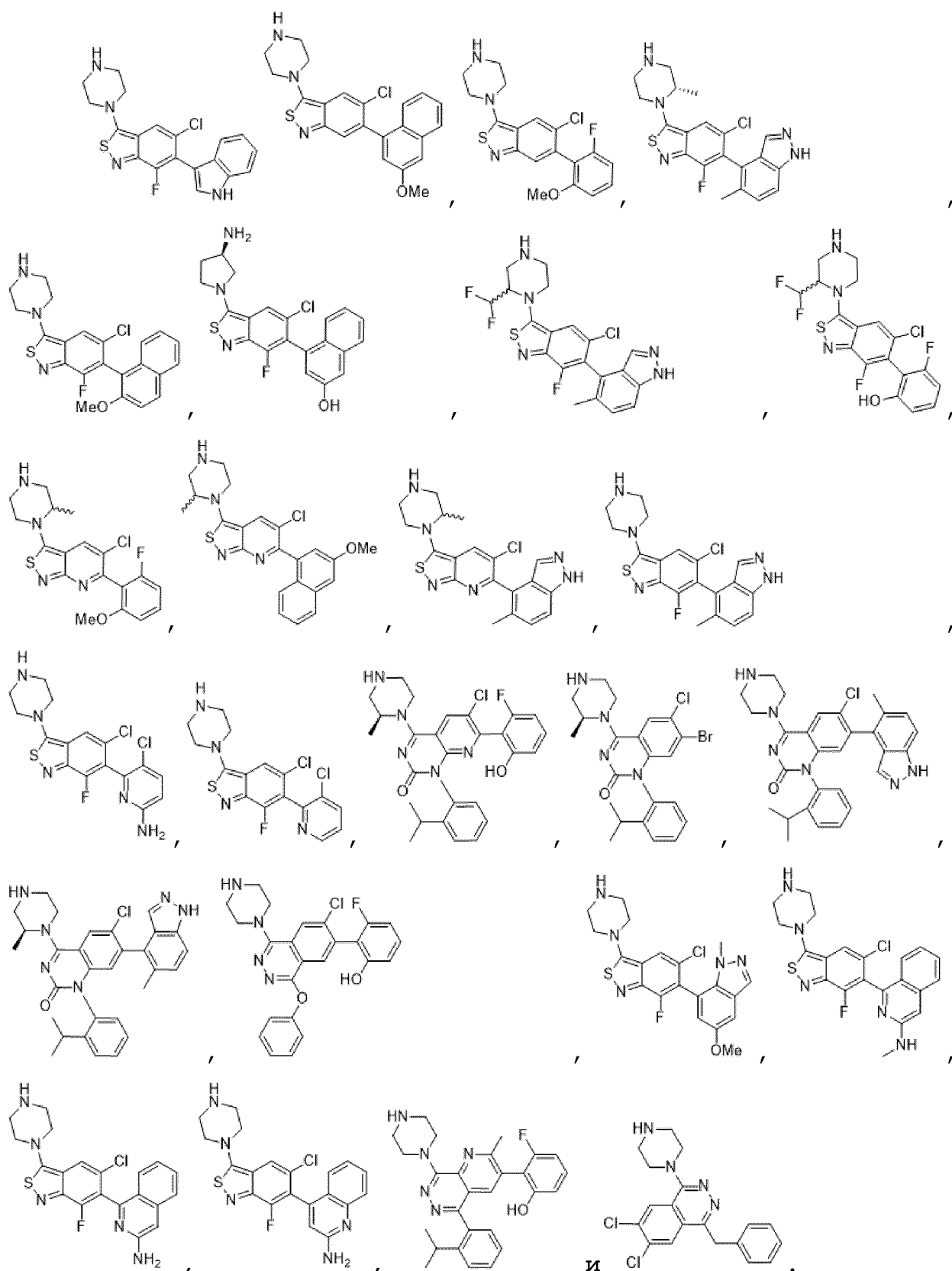
87. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп. 1-86 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

88. Способ ингибирования G12C KRAS в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-86 или композицией по п. 87.

89. Способ лечения рака у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-86 или композиции по п. 87.

90. Способ по п. 89, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

91. Соединение, характеризующееся структурой, выбранной из:



92. Соединения по п. 91 в форме фармацевтически приемлемой соли.

93. Фармацевтический состав, содержащий соединения по п. 91 или п. 92 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

По доверенности