

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040409**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.27

(21) Номер заявки
202091169

(22) Дата подачи заявки
2018.11.13

(51) Int. Cl. **C07K 5/06** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ IAP МИМЕТИКИ SMAC И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201711117079.6

(32) 2017.11.13

(33) CN

(43) 2020.08.31

(86) PCT/CN2018/115256

(87) WO 2019/091492 2019.05.16

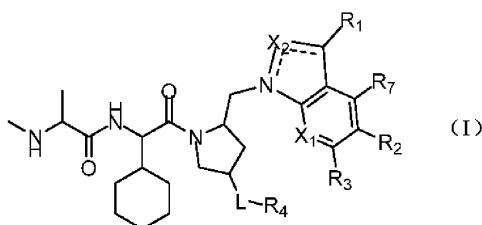
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Лю Инчунь, Сюй Чжаобин, Ху Лихун,
Дин Чарльз З., Чжу Синсюнь, Ху
Гопин, Ли Цзянь, Чэнь Шухуэй (CN)**

(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(56) CN-A-101951766
CN-A-101595121
CN-A-101605786
CN-A-101035802
WO-A2-2008014252
CN-A-104159897
CN-A-101146803

(57) Раскрыт класс миметиков SMAC, применяемых в качестве ингибиторов IAP, и, в частности, раскрыты соединения, показанные под формулой (I), их изомеры и их фармацевтически приемлемые соли. Ингибиторы IAP представляют собой лекарственные средства для лечения рака, в частности рака молочной железы.



040409 B1

040409

B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет заявки на выдачу патента Китая № 20171117079.6, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 13 ноября 2017 года, раскрытое содержание которой во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

В настоящем раскрытии описано соединение, которое ингибирует IAP (ингибитор белков апоптоза), способ его получения и его применение при лечении различных заболеваний. Соединения по настоящему раскрытию применяют для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и других заболеваний, связанных с дефектами клеточного апоптоза.

Предпосылки изобретения

Запрограммированная гибель клеток играет ключевую роль в регулировании количества клеток и удалении подвергнутых стрессу или поврежденных клеток из нормальных тканей. Фактически, механизм сигнальной сети апоптоза, присущий большинству типов клеток, обеспечивает главный барьер против развития и прогрессирования рака у человека. Однако общность всех раковых клеток заключается в том, что они не могут проходить процесс апоптоза и лишены возможности надлежащего протекания апоптоза из-за отсутствия нормального механизма апоптоза. В настоящее время большинство противораковых методов терапии, в том числе химиотерапия, лучевая терапия и иммунотерапия, действуют путем непрямой индукции апоптоза раковых клеток.

Так, неспособность раковых клеток проходить процесс апоптоза из-за дефектов в нормальном механизме апоптоза зачастую связана с повышенной устойчивостью клеток к апоптозу, индуцируемому химиотерапией, лучевой терапией или иммунотерапией. Поэтому достижение непосредственного ингибирования ключевого отрицательного регуляторного фактора, который играет важную роль в апоптозе раковых клеток, было бы очень многообещающей терапевтической стратегией для разработки новых противораковых лекарственных средств.

К настоящему моменту были выявлены два важных типа негативных регуляторных факторов клеточного апоптоза. Первым классом регуляторных факторов являются белки семейства Bcl-2, такие как две высокоактивные антиапоптотные молекулы, т.е. белки Bcl-2 и Bcl-XL.

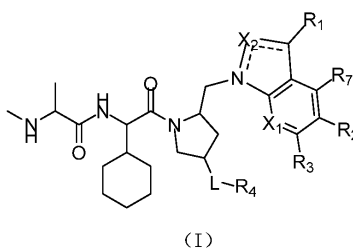
Вторым важным классом негативных регуляторных факторов клеточного апоптоза являются ингибиторы белков апоптоза (IAP). IAP впервые были обнаружены у бакуловирусов в связи с их способностью подменять функцию белка P35. К таким белкам относятся XIAP, cIAP1, cIAP2, ML-IAP, ILP-2, NAIP, Apollon и Survivin. Среди них сцепленный с X-хромосомой ингибитор белка апоптоза (XIAP) оказывает антиапоптотный эффект путем непосредственного ингибирования каспазы-3, каспазы-7 и каспазы-9. Белки cIAP ингибируют апоптоз, в основном блокируя путь рецептора смерти. При разрушении белков cIAP их субстрат, т.е. NIK (NF-κB-индуцирующая киназа), не подвергается разрушению и, следовательно, накапливается. Накопленная NIK активирует NF-κB через неканонический путь, и активация NF-κB способствует секреции TNFα, которая в сочетании с TNF-R1 (рецептором TNF-1) запускает путь рецептора смерти. Разрушение cIAP также приводит к увеличению секреции RIPK1 (взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1), которая вместе с FADD (Fas-ассоциированным доменом смерти) и каспазой-8 образует проапоптотный комплекс RIPK1-FADD-каспаза-8, а затем активируется каспаза-3, что приводит к апоптозу клеток.

Сверхэкспрессия cIAP1 и cIAP2, вызванная частой амплификацией хромосомы на участке 11q21 - q23 (который охватывает оба гена), была замечена при различных злокачественных заболеваниях, в том числе при нейробластоме, почечно-клеточном раке, колоректальном раке, раке желудка и т.д.

В настоящее время со многими молекулами лекарственных средств были начаты клинические исследования и был достигнут некоторый положительный результат, с такими как LCL-161, Debio 1143, BI-891065 и ASTX-660.

Краткое описание изобретения

В настоящем раскрытии предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



где

X₁ выбран из CH, CCl и N;

X_2 выбран из CH, CCl, C (C_{1-4} алкил) и N;

каждый из $\diagup$ независимо выбран из одинарной связи и двойной связи;

L выбран из одинарной связи и -O-;

R_1 выбран из $-C(=O)NH_2$, CN, C_{1-5} -гетероалкила, фенила, 5-членного гетероарила и 5-членного гетероциклоалкила; причем указанный C_{1-5} -гетероалкил, фенил, 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R;

R_2 выбран из H, галогена, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -гетероалкила; причем указанный C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -гетероалкил необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R;

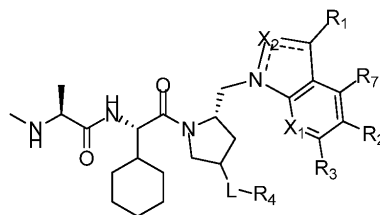
каждый из R_3 и R_7 независимо выбран из H и галогена;

R_4 выбран из H и фенила;

R выбран из галогена и CH_3 ; и

каждый из указанного C_{1-4} -гетероалкила, C_{1-5} -гетероалкила, 5-членного гетероциклоалкила и 5-членного гетероарила содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомных радикала, которые независимо выбраны из -O-, N-, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ и $-S(=O)_2-$.

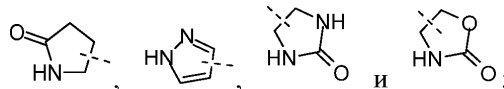
В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



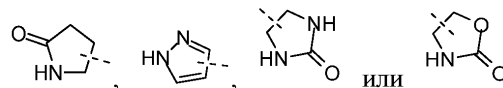
(I')

где $\diagup$, X_1 , X_2 , L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_7 являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше R_1 выбран из $-C(=O)NH_2$, CN, C_{1-4} -алкил- $C(=O)-$, C_{1-5} -алкил- $S(=O)_2-$, $(C_{1-2}$ -алкил) $_2$ -N- $C(=O)-$, фенила,

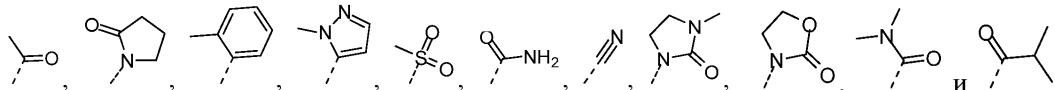


Причем указанный C_{1-4} -алкил- $C(=O)-$, C_{1-5} -алкил- $S(=O)_2-$, $(C_{1-2}$ -алкил) $_2$ -N- $C(=O)-$, фенил,



необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше R_1 выбран из

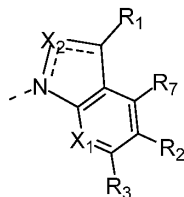


В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше R_2 выбран из H, галогена, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкил-O-; причем указанный C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил-O- необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше R_2 выбран из H, F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 .

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия каждый из указанного выше R_3 и R_7 независимо выбран из H, F и Cl.

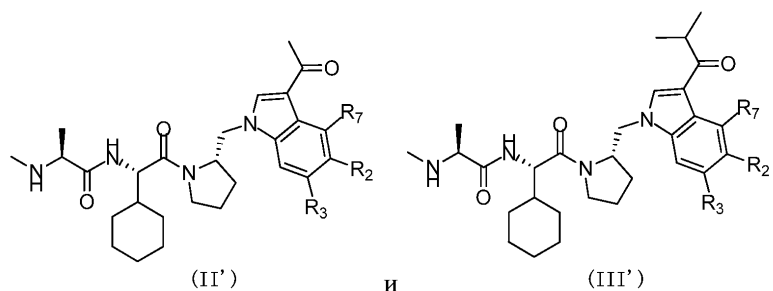
В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанная выше структурная единица



выбрана из

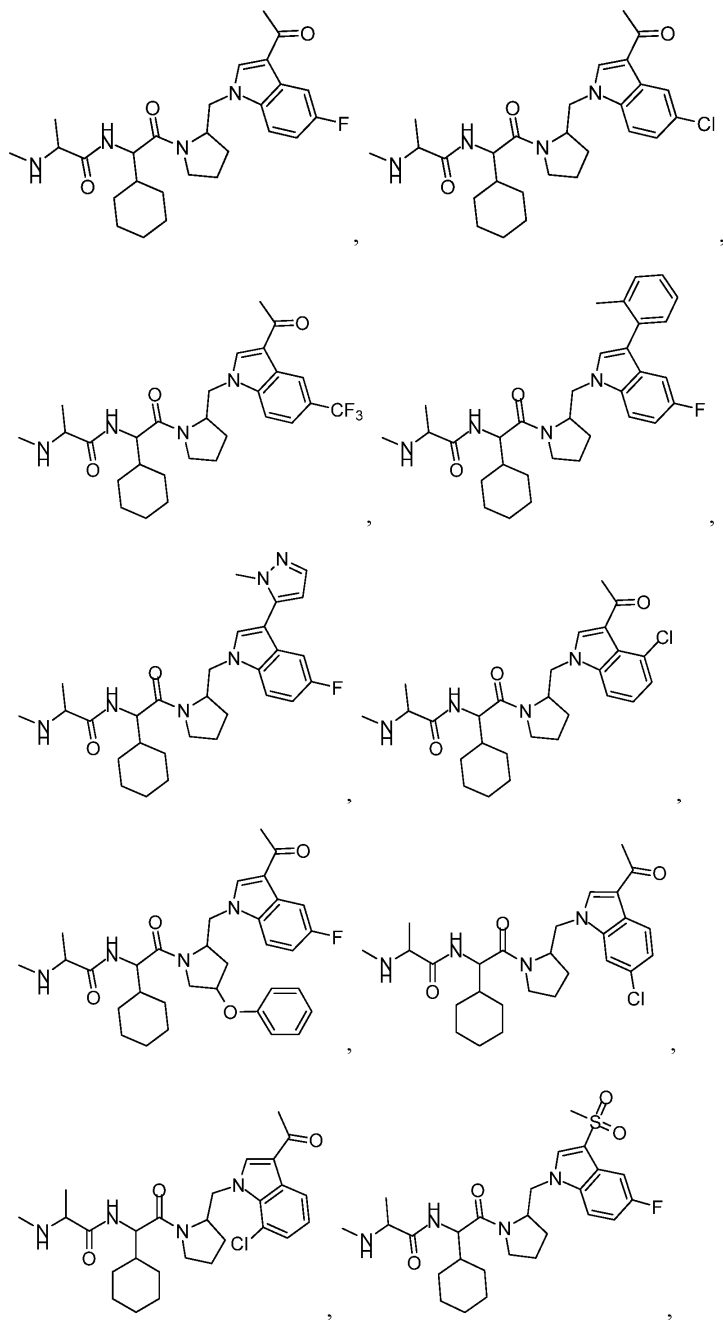
(II) и (III)

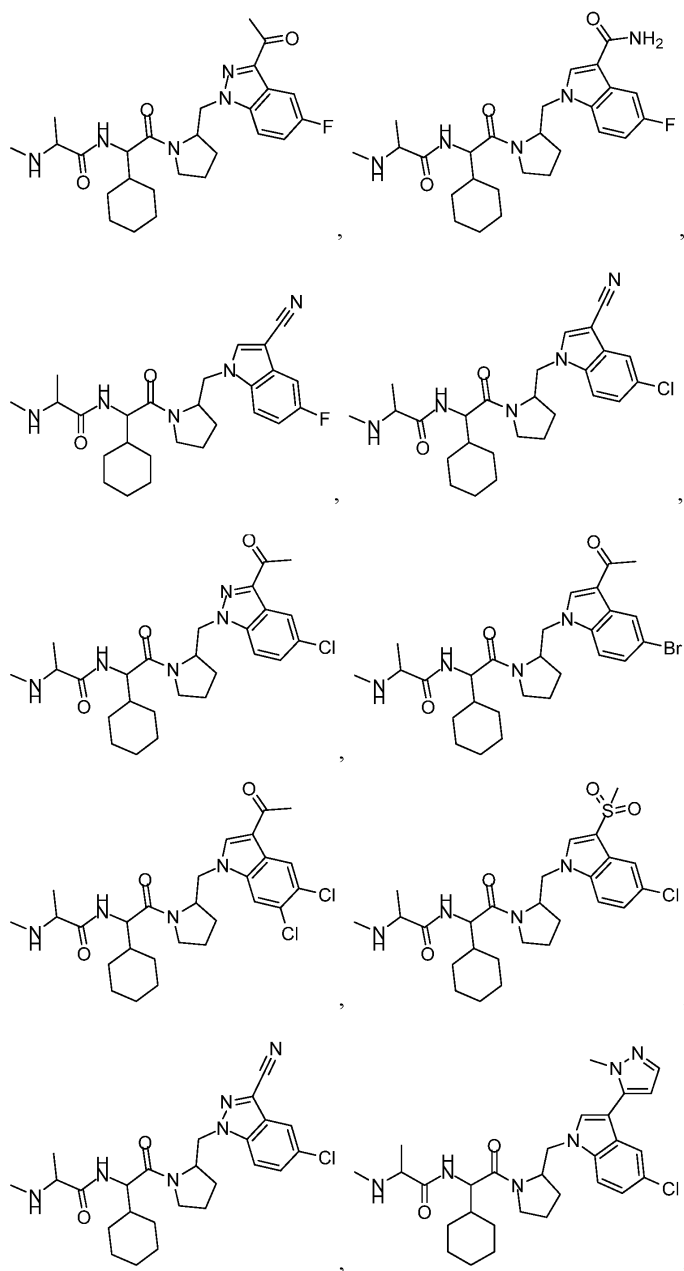
В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

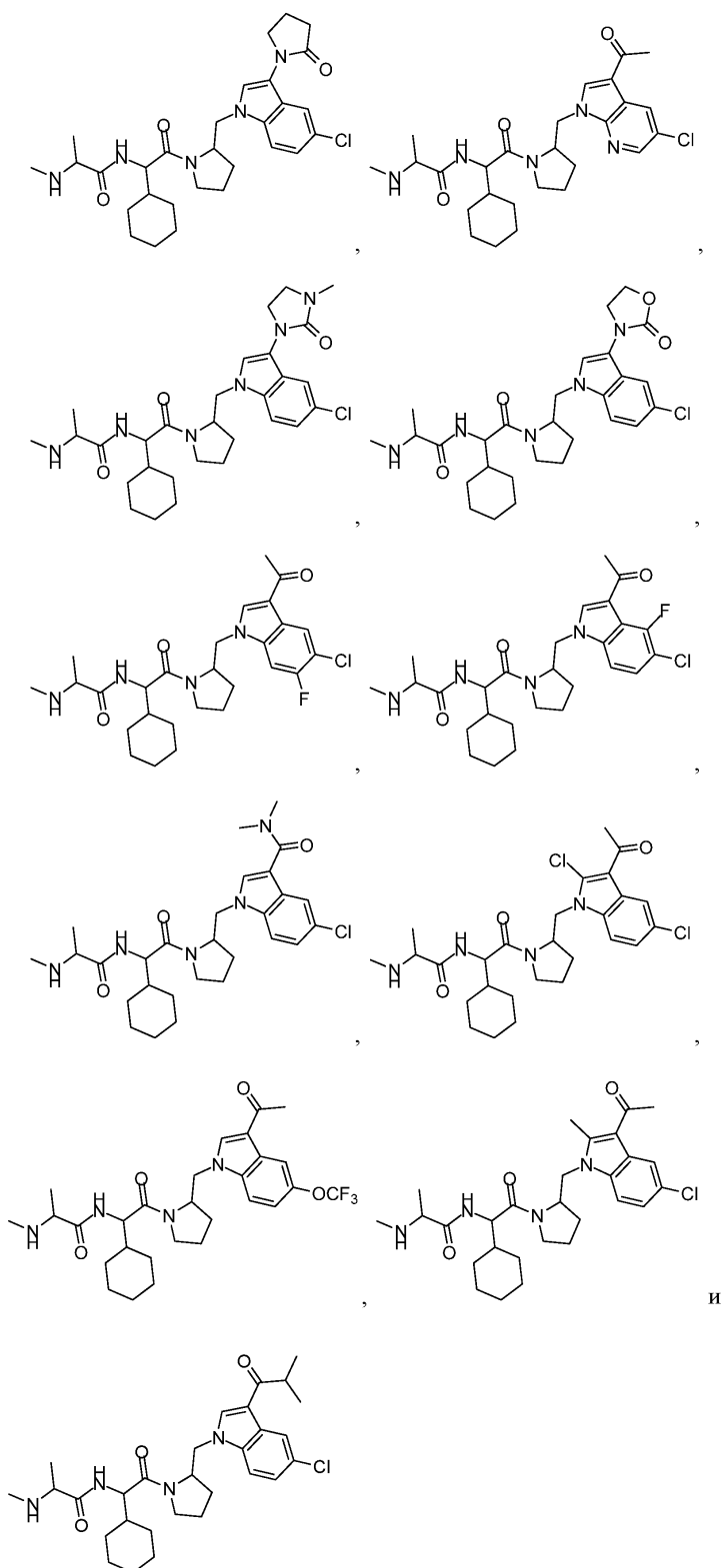


Настоящее раскрытие также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли,

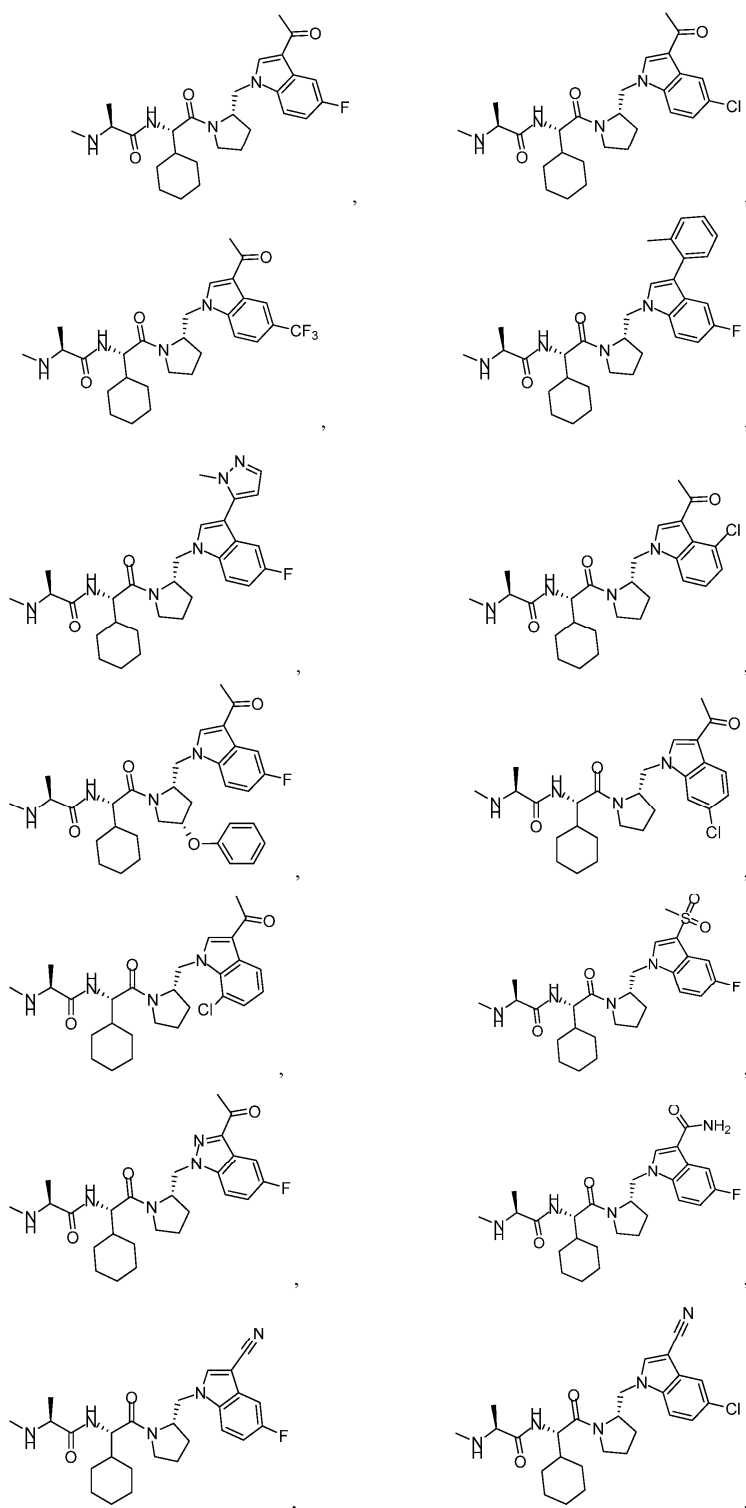
которые выбраны из

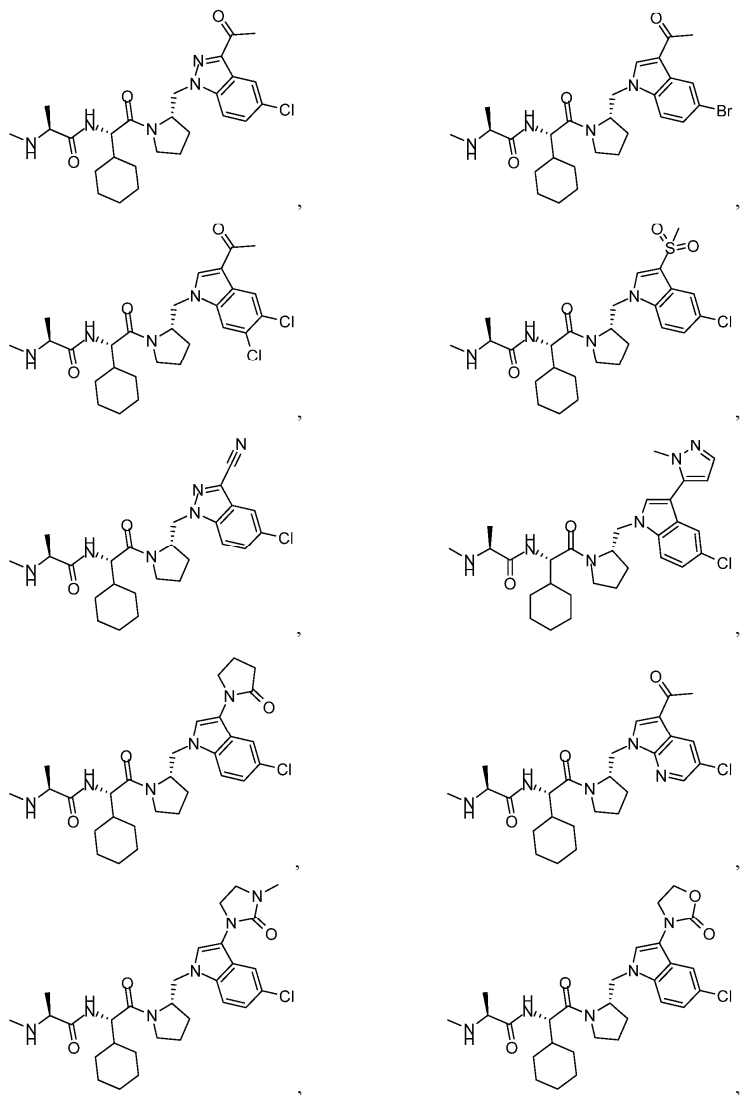


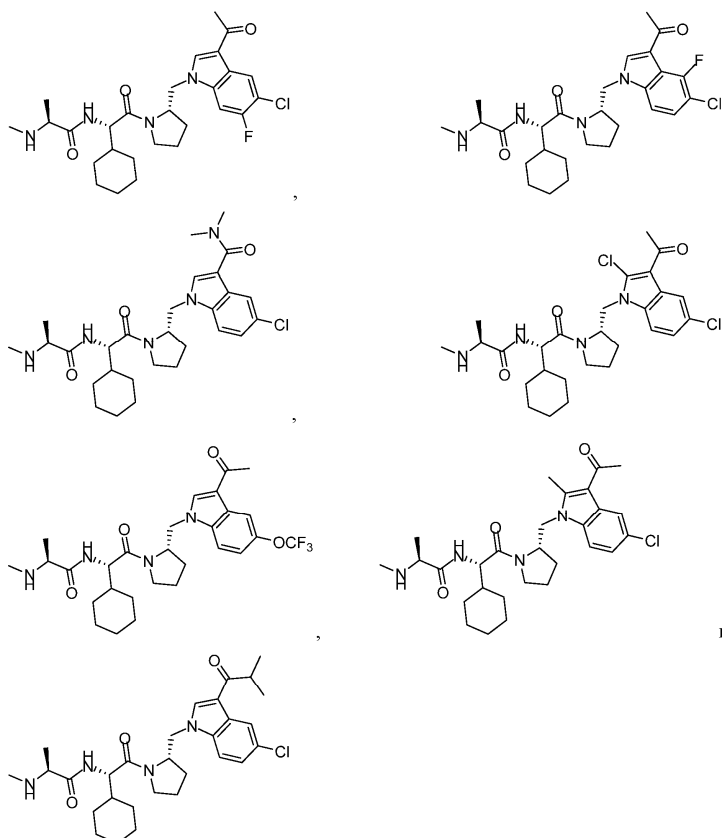




В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из







В настоящем раскрытии дополнительно предложено применение указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора IAP.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше ингибитор IAP представляет собой лекарственное средство для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия указанный выше рак представляет собой рак молочной железы.

Технические результаты

Соединение по настоящему раскрытию представляет собой миметик SMAC, который оказывает антагонистическое действие на cIAP1 и является избирательным к cIAP1 и XIAP.

Определения и описание

Если не указано иное, приведенные далее термины и фразы, применяемые в настоящем документе, имеют приведенные далее значения. Конкретный термин или конкретную фразу, если им не дано отдельное определение, не следует истолковывать как неопределенные или двусмысленные, а следует понимать в их обычном значении. Если в настоящем документе упомянуто торговое название, подразумевают, что оно означает соответствующий ему товар или его действующий ингредиент. Применяемый в контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый" предназначен для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, согласно экспертному медицинскому заключению, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, не вызывают чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другие проблемы или осложнения и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему раскрытию, которая получена из соединения, имеющего конкретный(конкретные) заместитель(заместители), которые представлены в настоящем раскрытии, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Если соединение по настоящему раскрытию содержит относительно кислую функциональную группу, то соль присоединения основания можно получить путем приведения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Если соединение по настоящему раскрытию содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты можно получить путем приведения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли неорганических кислот. Некоторые конкретные соединения по настоящему раскрытию содержат основные и кислотные функциональные группы, и поэтому их можно превратить в любую из солей присоединения основания или солей присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему раскрытию можно синтезировать из исходных

соединений, содержащих кислотные радикалы или основные радикалы, с помощью традиционных химических способов. Обычно такие соли получают следующим способом: проводят реакцию этих соединений в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или подходящей кислоты в воде или органическом растворителе либо их смеси.

Соединения по настоящему раскрытию могут иметь конкретную геометрическую изомерную форму или стереоизомерную форму. В настоящем раскрытии предусмотрены все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, а также их рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, и все эти смеси подпадают под объем настоящего раскрытия. У такого(таких) заместителя(ей), как алкил, может(могут) присутствовать дополнительный(-ые) асимметричный(-ые) атом(-ы) углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего раскрытия.

Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" относится к любому из пары стереоизомеров, которые являются зеркальными отображениями друг друга.

Если не указано иное, термин "цис-транс-изомер" или "геометрический изомер" относится к изомеру, возникшему вследствие того, что двойная связь или одинарная связь между образующими кольцо атомами углерода не может свободно вращаться.

Если не указано иное, термин "диастереомер" относится к любому из пары стереоизомеров, который имеет два или более хиральных центров и не является зеркальным отображением другого стереоизомера данной молекулы.

Если не указано иное, "(+)" означает правовращающийся, "(-)" означает левовращающийся, а "(±)" означает рацемическую смесь.

Если не указано иное, клиновидную сплошную связь (↗) и клиновидную пунктирную связь (⋯↗) используют для обозначения абсолютной конфигурации стереогенного центра, а прямую сплошную связь (↗) и прямую пунктирную связь (⋯↗) используют для обозначения относительной конфигурации стереогенного центра. Волнистую линию (~~~~) используют для обозначения клиновидной сплошной связи (↗) или клинообразной пунктирной связи (⋯↗) либо волнистую линию (~~~~) используют для обозначения прямой сплошной связи (↗) и прямой пунктирной связи (⋯↗).

Соединения по настоящему раскрытию могут иметь конкретные таутомерные формы. Если не указано иное, термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к каждому из двух или более изомеров, у которых разные изомерные формы функциональной группы находятся в динамическом равновесии и могут легко превращаться друг в друга при комнатной температуре. Если есть возможность существования таутомеров (например, в растворе), между таутомерами может достигаться химическое равновесие. Например, протонные таутомеры (также называемые прототропными таутомерами) предусматривают взаимопревращения посредством миграции протонов, такие как кето-енольная изомеризация и имин-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры предусматривают взаимопревращения посредством рекомбинации некоторых связывающих электронов. Среди них конкретным примером кето-енольной таутомерии является взаимопревращение между следующими двумя таутомерами: пентан-2,4-дионом и 4-гидроксипент-3-ен-2-оном.

Если не указано иное, при наличии изомеров у соединения по настоящему раскрытию существуют случаи, когда соединение "обогащено одним изомером", "изомерно обогащено", "обогащено одним энантиомером" или "энантиомерно обогащено". Указанные термины "обогащено одним изомером", "изомерно обогащено", "обогащено одним энантиомером" или "энантиомерно обогащено" означают, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100%, а также что содержание такого изомера или энантиомера превышает или равно 60%, или превышает или равно 70%, или превышает или равно 80%, или превышает или равно 90%, или превышает или равно 95%, или превышает или равно 96%, или превышает или равно 97%, или превышает или равно 98%, или превышает или равно 99%, или превышает или равно 99,5%, или превышает или равно 99,6%, или превышает или равно 99,7%, или превышает или равно 99,8%, или превышает или равно 99,9%.

Если не указано иное, при наличии изомеров у соединения по настоящему раскрытию существуют случаи "изомерного избытка" или "энантиомерного избытка". Указанный термин "изомерный избыток" или "энантиомерный избыток" относится к разнице между относительным процентным содержанием двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то изомерный или энантиомерный избыток (значение "ее") составляет 80%.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D- и L-изомеры можно получить с помощью хирального синтеза или с применением хиральных реагентов либо с помощью других общепринятых методик. При необходимости энантиомера определенного соединения по настоящему раскрытию его можно получить с помощью асимметричного синтеза или дериватизации с применением хирального вспомогательного вещества, при этом разделяют полученную смесь диастереомеров и отщепляют вспомогательную группу с получением требуемого чистого энантиомера. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), соль диастереомера образуется молекулой и соответствующей оптически актив-

ной кислотой или соответствующим оптически активным основанием, то производят диастереомерное разделение традиционными способами, хорошо известными в настоящей области техники, и в результате восстановления получают чистый энантиомер. Кроме того, разделение между энантиомером и диастереомером обычно проводят с помощью хроматографии, которая предусматривает использование хиральной стационарной фазы и которая необязательно сочетается со способом химической дериватизации (например, с образованием карбамата из амина). Соединения по настоящему раскрытию могут в неестественной пропорции содержать атомный изотоп по одному или нескольким атомам, входящим в состав таких соединений. Например, соединения можно пометить радиоизотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В другом примере водород можно заменить на тяжелый водород с образованием дейтерированного лекарственного средства. Связь, образованная дейтерием и углеродом, сильнее, чем связь, образованная обычным водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство обладает такими преимуществами, как пониженная токсичность и пониженные побочные эффекты, повышенная стабильность лекарственного средства, усиленная эффективность и пролонгированный биологический период полувыведения лекарственных средств. В объеме настоящего раскрытия включены все варианты изотопного состава соединений по настоящему раскрытию, независимо от степени их радиоактивности. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому препарату или к любой среде-носителю, которые способны доставлять эффективное количество действующего вещества по настоящему раскрытию, не влияя на биологическую активность действующего вещества, и не оказывают токсических или побочных эффектов на принимающего их индивидуума или пациента. К типичным носителям относятся вода, масла, растительные и минеральные масла, основы кремов, основы лосьонов, основы мазей и т.д. Такие основы включают суспендирующие средства, вещества, повышающие клейкость, вещества, способствующие проникновению, и др. Препараты на их основе хорошо известны специалистам в области косметологии или в области лекарственных средств для местного применения.

Термин "вспомогательное вещество" обычно относится к носителю, разбавителю и/или среде, которые необходимы для составления эффективной фармацевтической композиции.

Формулировку "содержать" и ее варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как имеющую открытое и неисключительное значение, а именно "включающий без ограничения".

Термин "лечение" означает введение описанного в настоящей заявке соединения или препарата для предупреждения, ослабления или устранения заболевания или одного или нескольких связанных с данным заболеванием симптомов и включает:

- (i) предупреждение развития заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, особенно если такое млекопитающее имеет склонность к развитию такого болезненного состояния, но у него еще не было диагностировано его наличие;
- (ii) подавление заболевания или болезненного состояния, т.е. сдерживание его развития; и
- (iii) облегчение заболевания или болезненного состояния, т.е. индукцию регресса заболевания или болезненного состояния.

Что касается лекарственного средства или фармакологически действующего средства, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к достаточному количеству лекарственного средства или лекарственного препарата, которое не является токсичным, но при этом позволяет достичь требуемого эффекта. В случае пероральной лекарственной формы в настоящем раскрытии "эффективное количество" одного действующего вещества в композиции представляет собой количество, необходимое для достижения требуемого эффекта при применении в комбинации с другим действующим веществом в композиции. Результат определения эффективного количества варьирует для разных людей в зависимости от возраста и общего состояния субъекта, а также от конкретного действующего вещества. В одном из случаев подходящее эффективное количество может быть определено специалистом в настоящей области техники, исходя из результатов стандартных тестов.

Термин "действующий ингредиент", "терапевтическое средство", "действующее вещество" или "действующее средство" относится к химическому веществу, которое может быть эффективным при лечении целевого нарушения, заболевания или патологического состояния.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное ниже событие или ситуация могут произойти, но не в обязательном порядке, и такое описание включает случай, когда упомянутое событие или ситуация происходит, и случай, когда упомянутое событие или ситуация не происходит.

Термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на определенном атоме заменены заместителем, куда можно отнести и тяжелый водород или варианты водорода, при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, а замещенное соединение является стабильным. Если заместителем является кислород (т.е. =O), это означает, что замещены два атома водорода. Оксогруппа не встречается на ароматической группе. Термин "необязательно замещенный" означает, что он может быть или не быть замещенным. Если не указано иное, тип и количество заместителей могут быть произвольными, если замещение является химически осуществимым.

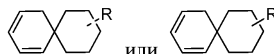
При появлении в составе или структуре соединения любой переменной (например, R и R') более одного раза ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если

группа имеет 0-2 заместителя R, группа необязательно может иметь до двух заместителей R, и в каждом случае для R существуют независимые варианты. Кроме того, любая комбинация переменных и/или их вариантов допускается только в том случае, когда такая комбинация приводит к получению стабильного соединения.

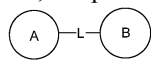
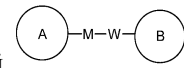
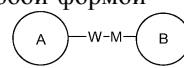
Если количество связывающих групп равно нулю, как например $-(CRR)_0-$, это означает, что связывающая группа имеет одинарную связь.

Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, связанные этой переменной, напрямую связаны друг с другом. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, структура фактически имеет форму A-Z.

Если заместитель отсутствует, это означает, что заместителя не существует. Например, если X в A-X отсутствует, это означает, что структура фактически представляет собой A. Если заместитель может быть связан с одним или несколькими атомами кольца, такой заместитель может быть связан с любым



атомом кольца. Например, структурная единица  или  означает структурную единицу, в которой любое положение циклогексила или никлогексадиена может быть замещено заместителем R. Если не указано, через какой атом указанный заместитель связан с замещенной группой, такой заместитель может быть связан через любые ее атомы. Например, пиридил в качестве заместителя может быть связан с замещенной группой через любой атом углерода пиридинового кольца. Если направление связывания в указанной группе связывания не указано, направление связывания является произвольным.

Например, если связывающая группа L в  представляет собой -M-W-, то кольцо A и кольцо B могут быть связаны посредством -M-W- с любой формой  в том же направлении, что и порядок чтения слева направо, или в форме  в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинации указанных связывающих групп, заместителей и/или их вариантов допускаются лишь в случае, когда такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Если не указано иное, термин "гетеро" означает гетероатом или гетероатомный радикал (т.е. радикал, содержащий гетероатом), в том числе атомы, отличные от углерода (C) и водорода (H), и радикалы, содержащие эти гетероатомы, такие как кислород (O), азот (N), сера (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂- и необязательно замещенный -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- или -S(=O)N(H)-.

Если не указано иное, "кольцо" означает замещенный или незамещенный пиклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, пиклоалкинил, гетероциклоалкинил, арил или гетероарил. К так называемому "кольцу" относятся моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо, спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с внутренним мостиком.

Количество атомов в кольце обычно определяют как количество членов кольца. Например, "5-7-членное кольцо" означает, что 5-7 атомов расположены по окружности в виде кольца. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Таким образом, к "5-7-членному кольцу" относятся, например, фенил, пиридил и пиперидинил; в другом аспекте термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не фенил. Термин "кольцо" также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, причем каждое "кольцо" независимо соответствует приведенному выше определению.

Если не указано иное, термин "гетероциклическое кольцо" или "гетероциклил" означает стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее гетероатом или гетероатомный радикал, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (ароматическим) и содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 циклогетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Среди них любое из указанных выше гетероциклических колец может быть конденсировано с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, p равно 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определение которым приведено в настоящем документе). К боковой группе любого гетероатома или атома углерода может быть присоединено гетероциклическое кольцо с образованием стабильной структуры. Если полученное в результате соединение является стабильным, описанное в настоящем документе гетероциклическое кольцо может быть замещено по углеродному или азотному положению. Атом азота в гетероциклическом кольце необязательно кватернизован. В предпочтительном варианте осуществления, если общее количество атома S и атома O в гетероциклическом кольце превышает 1, эти гетероатомы не находятся рядом друг с другом. Другой предпочтительный вариант осуществления предусматривает, что общее количество атома S и атома O в гетероциклическом кольце не превышает 1. Применяемый в контексте настоящего докумен-

та термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильное 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо или 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое ароматическое кольцо, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 пиклогетероатома, независимо выбранные из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определение которым приведено в настоящем документе). Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, p равно 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атома S и атома O в ароматическом гетероциклическом кольце не превышает 1. В определение гетероциклических колец также включены кольца с внутренним мостиком. Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда два несмежных атома углерода или атома азота связаны одним или несколькими атомами (т.е. C, O, N или S). Предпочтительные кольца с внутренним мостиком включают без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну углерод-азотную группу. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с внутренним мостиком заместитель(-и) в кольце также может(могут) быть и в мостике.

Примеры гетероциклических соединений включают без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензомеркаптофуранил, бензомеркаптофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, пиннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-6]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназин, фенотиазин, бензоксантинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридитиазол, пиридил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолил, тиенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и ксантенил. Также в объем включены соединения с конденсированными кольцами и соединения со спирокольцом.

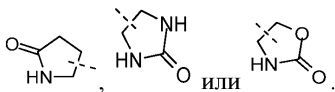
Если не указано иное, термин "гидрокарбил" или его родовое(-ые) понятие(-ия) (такое как алкил, алкенил, алкинил, арил и т.д.) сам по себе или как часть другого заместителя представляет собой линейный, разветвленный или циклический углеводородный радикал или комбинацию с ним, который может быть полностью насыщенным (таким как алкил), мононенасыщенным или полиненасыщенным (таким как алкенил, алкинил и арил), может быть монозамещенным или полизамещенным, может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или поливалентным (такими как метин), может включать двухвалентные или поливалентные радикалы и имеет указанное количество атомов углерода (например, C₁-C₁₂ означает от 1 до 12 атомов углерода, причем C₁₋₁₂ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, а C₃₋₁₂ выбран из C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂). К "гидрокарбилу" относятся без ограничения алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил. К указанному алифатическому гидрокарбилу относятся гидрокарбилы с цепочными структурами и гидрокарбилы с циклическими структурами и, в частности, относятся без ограничения алкил, алкенил и алкинил. К указанному ароматическому гидрокарбилу относится без ограничения 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как бензол, нафталин и т.д. В некоторых примерах термин "гидрокарбил" относится к линейному или разветвленному радикалу, или комбинации с ним, который может быть полностью насыщенным, мононенасыщенным или полиненасыщенным и может включать двухвалентные и поливалентные радикалы. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, изобутил, циклогексил, (пиклогексил)метил, циклопропилметил, гомологи радикалов, такие как н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и их изомеры. Ненасыщенный гидрокарбил имеет одну или несколько двойных связей или тройных связей, и его примеры включают без ограничения винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его родовое(-ые) понятие(-ия) (такое как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил и т.д.) сам по себе или в сочетании с другим термином относится к стабильному линейному, разветвленному или циклическому углеводородному радикалу, состоящему из определенного количества атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, или комбинации с ним. В некоторых примерах термин "гетероалкил" сам по себе или в сочетании с другим термином относится к стабильному линейному или разветвленному алкильному радикалу, состоя-

шему из определенного количества атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, или комбинации с ним. В типичном примере гетероатом выбран из В, О, N и S, причем атом азота и атом серы необязательно окислены, а гетероатом азота необязательно кватернизован. Гетероатом или гетероатомный радикал может быть расположен в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, где гидрокарбил связан с остальной частью молекулы. Тем не менее, термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) применяют в их традиционном смысле, и они относятся к тем алкильным группам, которые связаны с остальной частью молекулы соответственно через атом кислорода, аминогруппу или атом серы. Примеры включают без ограничения $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, -CH=CH-OCH_3 , $\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ и $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Последовательно могут идти максимум два гетероатома, например, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

Если не указано иное, термин "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или его родовое(-ые) понятие(-ия) (такое как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.д.) сам по себе или в сочетании с другими терминами относится к циклизованному соответственно "гидрокарбилу" и "гетерогидрокарбилу". Кроме того, в случае гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (такого как гетероалкил, гетероциклоалкил) гетероатом может занимать положение, где гетероциклическое кольцо присоединяется к остальной части молекулы. Примеры циклогидрокарбила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-пиклогексенил, циклогептил и др. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофураниндол-3-ил, тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин "гетероциклоалкил" сам по себе или в сочетании с другими терминами относится к циклизованному "гетероалкилу". Кроме того, в случае "гетероциклоалкила" гетероатом может занимать положение, где гетероциклоалкил связан с остальной частью молекулы. В некоторых вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил; в некоторых других вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиепанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, оксепанил,



Если не указано иное, термин "алкил" используют для обозначения линейного или разветвленного насыщенного гидрокарбила, который может быть моновалентным (таким как $\text{-CH}_2\text{F}$) или полизамещенным (таким как -CF_3) и может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или поливалентным (таким как метин). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропи́л (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил и неопентил) и т.д.

Если не указано иное, к циклоалкилу относится любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, у которого насыщен любой атом углерода и который может быть моновалентным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры этих циклоалкилов включают без ограничения циклопропил, норборнанил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодекан и др.

Если не указано иное, термин "галогенид" или "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Кроме того, подразумевают, что термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевают, что термин "галоген($\text{C}_1\text{-C}_4$)-алкил" включает без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и др. Если не указано иное, примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Если не указано иное, термин "алкокси" означает упомянутый выше алкил с конкретным количеством атомов углерода, который связан через кислородный мостик. Если не указано иное, к C_{1-6} -алкокси относятся C_1 -алкокси, C_2 -алкокси, C_3 -алкокси, C_4 -алкокси, C_5 -алкокси и C_6 -алкокси. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и S-пентокси.

Если не указано иное, термин "алкиламино" относится к -NH- алкилу.

Если не указано иное, термин "алкилтио" относится к -S- алкилу.

Если не указано иное, термин "ацил" относится к алкил- C(=O)- .

Если не указано иное, термин "алкилсульфонил" относится к алкил- $\text{S(=O)}_2\text{-}$.

Если не указано иное, термин "арил" относится к полиненасыщенному ароматическому углеводородному заместителю, который может быть монозамещенным или полизамещенным, может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным и может быть моноциклическим или полициклическим (таким как содержащим от 1 до 3 колец, из которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и при этом эти кольца конденсированы друг с другом или ковалентно связаны).

Если не указано иное, термин "гетероарил" относится к арилу (или ароматическому кольцу), содержащему от одного до четырех гетероатомов. В иллюстративном примере гетероатом выбран из В, N, O и S, причем атом азота и атом серы необязательно окислены, а атом азота необязательно кватернизован. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиранил, оксазолил, фенил-оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуринил, бензоимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фуранил, 3-фуранил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензоимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместитель любой из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем выбран из описанных ниже приемлемых заместителей.

Если не указано иное, при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтио, ариалкил) арил включает арильное и гетероарильное кольца, определение которым дано выше. Следовательно, подразумевают, что термин "арилалкил" включает те радикалы, у которых арил присоединен к алкилу (например, бензил, фенилэтил, пиридилметил и т.д.), включая те алкильные группы, у которых атом углерода (к примеру, метилен) был замещен, например, атомом кислорода, такие как феноксиметил, 2-пиридилоксиметил-3-(1-нафтокси)пропил и т.д.

Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любой конкретный случай, в котором количество атомов углерода составляет от n до $n+m$ (например, к C_{1-12} относятся C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12}), а также включает любой диапазон между n и $n+m$ (например, к C_{1-12} относятся C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} , C_{9-12} и т.д.). Аналогично, от n -членного до $n+m$ -членного означает, что количество атомов в кольце составляет от n до $n+m$ (например, к 3-12-членному кольцу относятся 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо), а также включает любой диапазон между n и $n+m$ (например, к 3-12-членному кольцу относятся 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо, 6-10-членное кольцо и т.д.).

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которые могут быть замещены другой функциональной группой или атомом посредством реакции замещения (например, реакции нуклеофильного замещения). Например, к типичным уходящим группам относятся трифлат, хлор, бром и йод, сульфатная группа, такая как мезилат, тозилат, p -бромбензолсульфонат, p -тозилат и т.д., ацилокси, такой как ацетокси, трифторацетокси и т.д.

Термин "защитная группа" включает без ограничения "аминозащитную группу", "гидроксизащитную группу" или "меркаптозащитную группу". Термин "аминозащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций по положению азота в аминогруппе. К типичным аминозащитным группам относятся без ограничения формил, ацил, такой как алканойл (такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил), алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc), арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), арилметил, такой как бензил (Bn), трифенилметил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил, силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и т.д. Термин "гидроксизащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксигруппы. К типичным гидроксизащитным группам относятся без ограничения алкил, такой как метил, этил и трет-бутил, ацил, такой как алканойл (такой как ацетил), арилметил, такой как бензил (Bn), p -метоксibenзил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (DPM), силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и т.д.

Соединения по настоящему раскрытию можно получить различными способами синтеза, хорошо известными специалисту в настоящей области техники, включая перечисленные ниже конкретные варианты осуществления, варианты осуществления, образованные путем объединения указанных конкретных вариантов осуществления с другими способами химического синтеза, и эквивалентные альтернативы, хорошо известные для специалистов в настоящей области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры по настоящему раскрытию.

Растворители, применяемые по настоящему раскрытию, являются коммерчески доступными.

В настоящем раскрытии используют следующие сокращения: DMF означает N -диметилформамид; DMA означает N,N -диметилацетамид; TEA означает триэтиламин; DIPEA означает N -

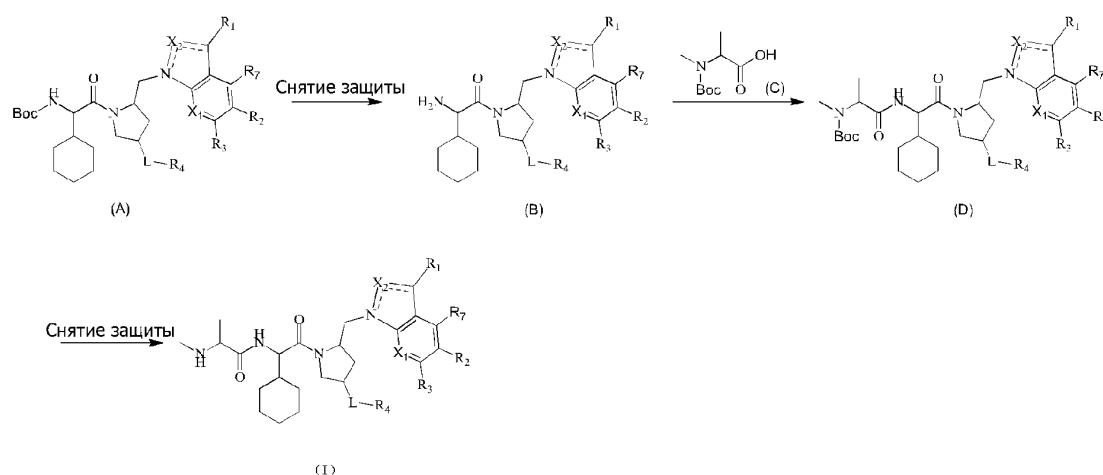
диизопропилэтиламин; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий; DPPF означает 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен; NBS означает N-бромсукцинимид; POCl_3 означает оксихлорид фосфора; HOBT означает 1-гидроксibenзотриазол; HATU означает 2-(7-оксibenзотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; EDCI означает гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида; DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат; Boc_2O означает ди-трет-бутилдикарбонат; и ODPH означает O-дифенилфосфинилгидроксиламин.

Соединения названы искусственно или с использованием программного обеспечения ChemDraw®, а имеющиеся в продаже соединения упоминаются согласно их названиям в каталогах поставщиков.

Подробное описание

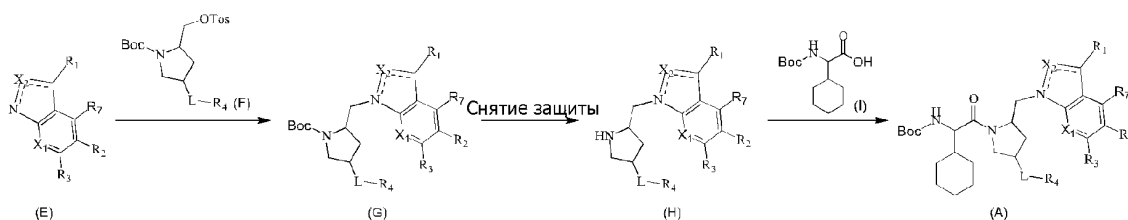
Настоящее раскрытие подробно описано ниже с помощью примеров, но не подразумевает какого-либо невыгодного ограничения настоящего раскрытия. В настоящем документе подробно описано настоящее раскрытие, а также в настоящем документе раскрыты его конкретные варианты осуществления. Специалисту в настоящей области техники будут очевидны различные изменения и улучшения, внесенные в конкретные варианты осуществления настоящего раскрытия без отступления от сущности и объема настоящего раскрытия.

Схема реакций 1: получение соединения, представленного формулой I



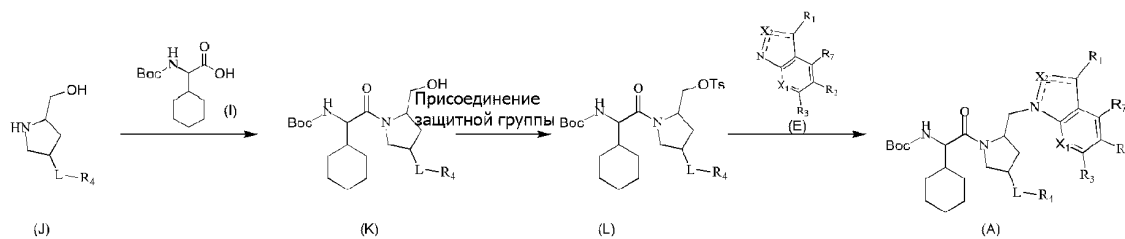
В реакциях, показанных на схеме реакций 1, у соединения (A) удаляют защитную группу в кислых условиях (таких как раствор соляной кислоты/этилацетата) с получением соединения (B); соединение (B) и соединение (C) подвергаются реакции кислотно-аминной конденсации с получением соединения (D), и для этой реакции необходимо подходящее конденсирующее средство (такое как HOBT), подходящее дегидратирующее средство (такое как EDCI) и подходящее основание (такое как DIPEA) в соответствии со схемой реакций 1; а затем у соединения (D) удаляют защитную группу в кислых условиях (таких как раствор соляной кислоты/этилацетата) с получением соединения, представленного формулой (I).

Схема реакций 2: получение соединения (A) (X_2 не является CCl)



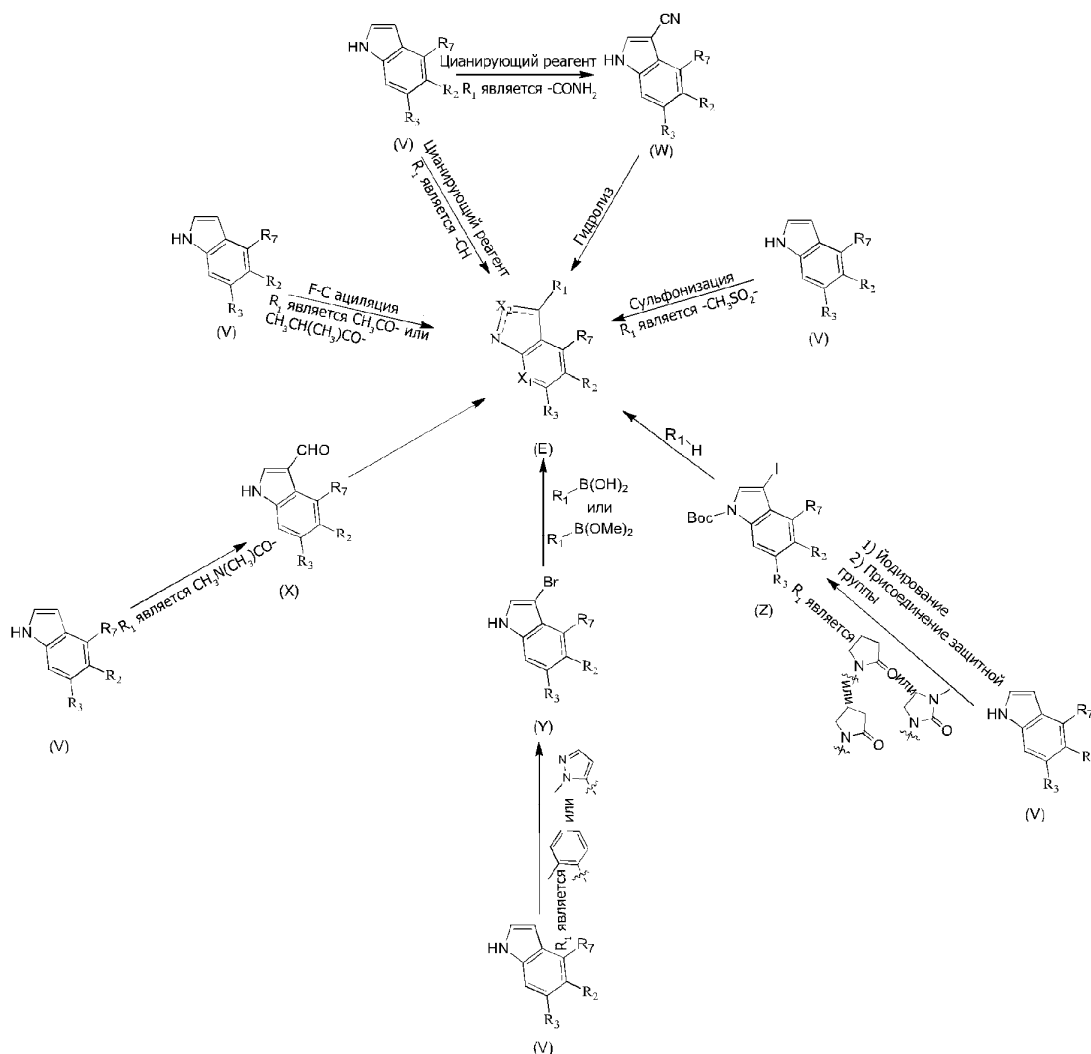
В реакциях, показанных на схеме реакций 2, соединение (G) можно получить посредством реакции замещения между соединением (E) и соединением (F), для этой реакции необходимо подходящее основание (такое как карбонат калия), и предпочтительно ее проводят при высокой температуре в соответствии со схемой реакций 2; у соединения (G) удаляют защитную группу в кислых условиях (таких как раствор соляной кислоты/этилацетата) с получением соединения (H); а соединение (A) можно получить посредством реакции кислотно-аминной конденсации между соединением (H) и соединением (I), и для этой реакции необходимо подходящее конденсирующее средство (такое как HOBT), подходящее дегидратирующее средство (такое как EDCI) и подходящее основание (такое как DIPEA).

Схема реакций 3: получение соединения (A) (в данном случае X_1 представляет собой N, а X_2 представляет собой CCl)



В реакциях, показанных на схеме реакций 3, соединение (K) можно получить посредством реакции кислотно-аминной конденсации между соединением (J) и соединением (I), и для этой реакции необходимо подходящее конденсирующее средство (такое как HATU) и подходящее основание (такое как DIPEA); соединение (K) подвергают реакции с *p*-толуолсульфонилхлоридом в основных условиях (таких как TEA) с получением соединения (L); а соединение (A) можно получить посредством реакции замещения между соединением (L) и соединением (E) в основных условиях (таких как карбонат калия), и, в соответствии со схемой реакций 2, эту реакцию предпочтительно проводят при высокой температуре.

Схема реакций 4: получение соединения (E) (в данном случае X_1 представляет собой N, а X_2 представляет собой C)



В реакциях, показанных на схеме реакций 4, если R_1 представляет собой CH_3CO -или $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}$ -, то соединение (E) можно получить посредством реакции F-C ацилирования между соединением (V) и соответствующим ацилгалогенидом или ацилангидридом, и для этой реакции необходим подходящий катализатор (такой как трихлорид алюминия).

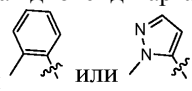
Если R_1 представляет собой -CN, соединение (E) можно получить путем проведения реакции соединения (V) с планирующим реагентом, для этой реакции необходим подходящий планирующий реагент (такой как хлорсульфонилоцианат), и, в соответствии со схемой реакции 4, эту реакцию предпоч-

тительно проводят при низкой температуре.

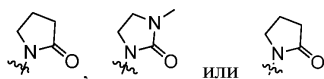
Если R_1 представляет собой $-\text{CONH}_2$, то проводят реакцию соединения (V) с планирующим реагентом с получением соединения (W), для этой реакции необходим подходящий планирующий реагент (такой как хлорсульфонилизотиоцианат), и, в соответствии со схемой реакции 4, эту реакцию предпочтительно проводят при низкой температуре; соединение (E) можно получить посредством реакции гидролиза соединения (W) в основных условиях, и для этой реакции необходимо подходящее основание (такое как карбонат калия) и подходящий растворитель (такой как смешанный растворитель из этанола/пероксида водорода).

Если R_1 представляет собой CH_3SO_2- , то соединение (E) можно получить посредством реакции сульфонирования между соединением (V) и метансульфонилхлоридом в основных условиях, для этой реакции необходимо подходящее основание (такое как трет-бутоксид калия) и подходящий катализатор (такой как раствор триэтилборана в тетрагидрофуране), и, в соответствии со схемой реакции 4, эту реакцию предпочтительно проводят при низкой температуре.

Если R_1 представляет собой $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$, то реакция Вильсмайера-Хаака соединения (V) с POCl_3 и DMF дает соединение (X). Соединение (E) можно получить путем проведения реакции соединения (X) с диметиламином, и для этой реакции необходим подходящий катализатор (такой как цианид натрия) и подходящий окислитель (такой как диоксид марганца).

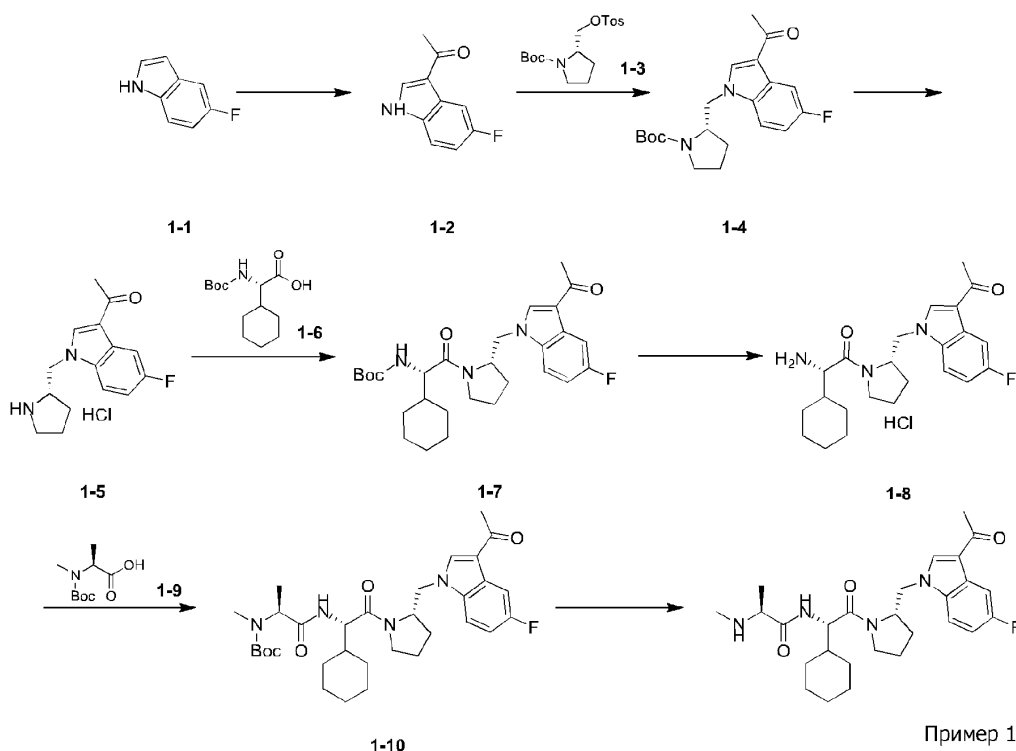


Если R_1 представляет собой  или , то реакция галогенирования между соединением (V) и бромлирующим реагентом дает соединение (Y), и для этой реакции необходим подходящий бромлирующий реагент (такой как NBS). Соединение (E) можно получить посредством реакции сочетания Судзуки соединения (Y) с соответствующей борной кислотой или эфиром борной кислоты, для данной реакции необходимы подходящий катализатор (такой как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и подходящее основание (такое как фосфат калия), и, в соответствии со схемой реакций 4, эту реакцию предпочтительно проводят при высокой температуре.



Если R_1 представляет собой ,  или , то реакция галогенирования между соединением (V) и йодирующим реагентом дает промежуточное соединение, и для этой реакции необходим подходящий йодирующий реагент (такой как элементарный йод), а затем промежуточное соединение подвергают реакции с Woc_2O с получением соединения (Z), и для этой реакции необходимы подходящий катализатор (такой как DMAP) и подходящее основание (такое как TEA). Соединение (E) можно получить посредством реакции сочетания Ульмана между соединением (Z) и соответствующим соединением с насыщенным пятичленным аза-кольцом, для этой реакции необходимы подходящий катализатор (такой как йодид меди), подходящий лиганд (такой как N-диметилендиамин) и подходящее основание (такое как карбонат цезия), и, в соответствии со схемой реакций 4, эту реакцию предпочтительно проводят при высокой температуре.

Пример 1.



Стадия 1.

Уксусный ангидрид (7,55 г, 74 ммоль, 6,93 мл, 2,0 экв.) по каплям добавляли в суспензию хлорида аммония (7,92 г, 148 ммоль, 5,17 мл, 4,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (100 мл) при 15°C. Смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 30 мин и в смесь добавляли раствор соединения 1-1 (5,0 г, 37 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (50 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли трихлорид алюминия (9,87 г, 74 ммоль, 2,0 экв.), и реакционный раствор изменялся с гетерогенного на гомогенный. В реакционный раствор дополнительно добавляли уксусный ангидрид (3,78 г, 37 ммоль, 3,47 мл, 1,0 экв.) и реакционный раствор перемешивали при температуре 15°C в течение 30 мин. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор медленно выливали в ледяную воду (200 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), затем полученную смесь подвергали разделению в сепараторе для разделения жидкостей и полученный продукт концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1 до 1:1) с получением соединения 1-2. LCMS (ESI) m/z: 178,1 (M+1).

Стадия 2.

Соединение 1-3 (7,11 г, 20,01 ммоль, 3,0 экв.) и карбонат калия (4,61 г, 33,35 ммоль, 5,0 экв.) добавляли в раствор соединения 1-2 (1,36 г, 6,67 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл). После реакции внесения защитной группы на азот полученную смесь нагревали до температуры 100°C и оставляли для прохождения реакции на 15 ч. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью не прореагировали. Реакционный раствор нагревали до температуры 120°C и оставляли для прохождения реакции на 2 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. В реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл) и затем концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1 до 3:1) с получением соединения 1-4. LCMS (ESI) m/z: 361,1 (M+1).

Стадия 3.

Раствор соляной кислоты/этилацетата (4,0 моль/л, 20 мл, 21,57 экв.) добавляли в раствор соединения 1-4 (2,0 г, 3,71 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) при температуре 0°C. После перемешивания полученного реакционного раствора при температуре 15°C в течение 1 ч в осадок выпадало большое количество твердого вещества, и по результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл), а затем сушили с получением соединения 1-5. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,17 (dt, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 4,84-4,58 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,44 (d, J=2,8 Гц, 4H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,02 (br dd, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 1,88 (td, J=12,6, 7,9 Гц, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z: 261,1 (M+1).

Стадия 4.

Соединение 1-6 (1,30 г, 5,05 ммоль, 1,5 экв.), HOBt (500,85 мг, 3,71 ммоль, 1,1 экв.), EDCI (710,56 мг, 3,71 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (1,31 г, 10,11 ммоль, 1,76 мл, 3 экв.) добавляли в раствор соединения 1-5 (1,0 г, 3,37 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) и полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 16 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические фазы концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1 до 1:1) с получением соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z: 500,2 (M+1).

Стадия 5.

Соляную кислоту/этилацетат (4,0 моль/л, 20 мл, 23,61 экв.) добавляли в раствор соединения 1-7 (1,75 г, 3,39 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) при температуре 0°C. Смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 1 ч и по результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения 1-8 и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 400,1 (M+1).

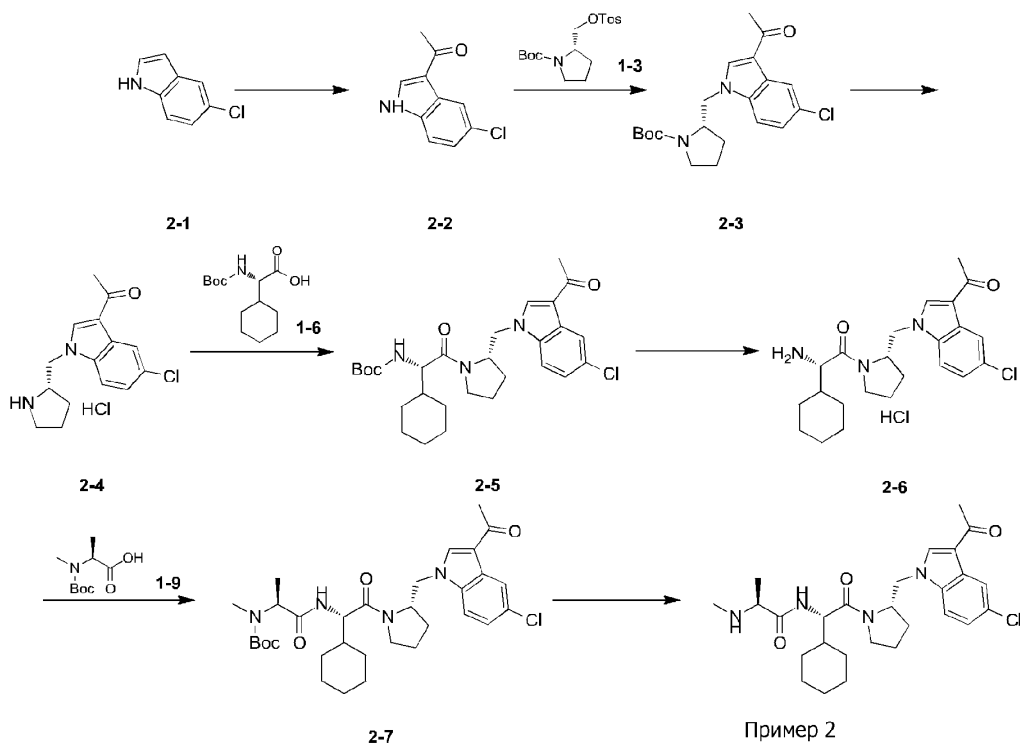
Стадия 6.

Соединение 1-9 (1,05 г, 5,16 ммоль, 1,5 экв.), HOBt (511,41 мг, 3,78 ммоль, 1,1 экв.), EDCI (725,54 мг, 3,78 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (1,33 г, 10,32 ммоль, 1,8 мл, 3 экв.) добавляли в раствор соединения 1-8 (1,5 г, 3,44 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) и полученный реакционный раствор оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 14 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл), полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3) и концентрировали объединенные органические фазы. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=2:1 до 1:4) с получением соединения 1-10. LCMS (ESI) m/z: 585,3 (M+1).

Стадия 7.

Соляную кислоту/этилацетат (4,0 моль/л, 18,57 мл, 33,41 экв.) добавляли в раствор соединения 1-10 (1,30 г, 2,22 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 1 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (система соляной кислоты, подвижная фаза: вода (0,05% соляная кислота) - ацетонитрил, градиент: ацетонитрил: 15-25%) с получением гидрохлорида из примера 1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,87 (dd, J=9,7, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,9, 4,2 Гц, 1H), 7,04 (dt, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,56-4,42 (m, 3H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,95 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,83 (q, J=8,4 Гц, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,09 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 9H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,33-1,01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 485,2 (M+1).

Пример 2.



Стадия 1.

Уксусный ангидрид (6,73 г, 65,97 ммоль, 6,18 мл, 2,0 экв.) добавляли в суспензию хлорида аммония (3,53 г, 65,97 ммоль, 2,31 мл, 2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) при температуре 15°C и смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 15 мин. В смесь добавляли соединение 2-1 (5,0 г, 32,98 ммоль, 1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 2 ч. В реакционный раствор добавляли трихлорид алюминия (8,80 г, 65,97 ммоль, 2,0 экв.) и реакционный раствор перемешивали при температуре 15°C в течение 30 мин. В реакционный раствор дополнительно добавляли уксусный ангидрид (3,37 г, 32,98 ммоль, 3,09 мл, 1,0 экв.) и реакционный раствор перемешивали при температуре 15°C в течение 15 мин. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор медленно выливали в ледяную воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Полученный жидкий экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 2-2. LCMS (ESI) m/z: 194,1 (M+1).

Стадия 2.

Соединение 2-2 (2,00 г, 10,33 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (7,14 г, 51,65 ммоль, 5,0 экв.) добавляли в раствор соединения 1-3 (7,54 г, 20,66 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (70 мл) и смесь нагревали и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. В реакционный раствор добавляли воду (300 мл) и этилацетат (300 мл) и органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-3. LCMS (ESI) m/z: 377,0 (M+1).

Стадия 3.

Раствор соляной кислоты/диоксана (4,0 моль/л, 20 мл, 26,04 экв.) добавляли в раствор соединения 2-3 (2,4 г, 3,07 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) и полученный реакционный раствор перемешивали при температуре 15°C в течение 10 часов. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл×3), а затем сушили с получением соединения 2-4. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 277,1 (M+1).

Стадия 4.

DIPEA (857,20 мг, 6,63 ммоль, 1,16 мл, 3 экв.) и HATU (1,01 г, 2,65 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в раствор соединения 1-6 (625,81 мг, 2,43 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) и смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 30 мин. В реакционный раствор добавляли соединение 2-4 (700 мг, 2,21 ммоль, 1,0 экв., в форме гидрохлорида) и реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 1,5 ч. В реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и этилацетат (40 мл). Органическую фазу промывали лимонной кислотой (20 мл, 10% водный раствор) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-5. LCMS (ESI) m/z: 516,2 (M+1).

Стадия 5.

Соляную кислоту/диоксан (4,0 моль/л, 18,33 мл, 34,40 экв.) добавляли в раствор соединения 2-5 (1,10 г, 2,13 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) и смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 1,5 ч. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл), а затем сушили с получением соединения 2-6. LCMS (ESI) m/z: 416,2 (M+1).

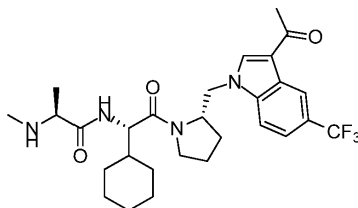
Стадия 6.

DIPEA (326,91 мг, 2,53 ммоль, 440,58 мкл, 3 экв.), HATU (384,71 мг, 1,01 ммоль, 1,2 экв.) и соединение 2-6 (500 мг, 843,16 мкмоль, 1,0 экв., в форме гидрохлорида) добавляли в раствор соединения 1-9 (188,50 мг, 927,48 мкмоль, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 1 ч. В реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и этилацетат (20 мл). Органическую фазу промывали лимонной кислотой (20 мл, 10% водный раствор) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-7. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 601,1 (M+1).

Стадия 7.

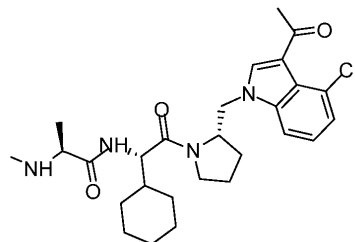
Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в раствор соединения 2-7 (500 мг, 787,28 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при температуре 0°C и полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 0°C на 1 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (с соляной кислотой) с получением гидрохлорида из примера 2. LCMS (ESI) m/z: 501,4 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,50 (br s, 1H), 8,88 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 4,48-4,33 (m, 3H), 4,10 (br dd, J=14,8, 9,9 Гц, 1H), 3,90-3,90 (m, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 9H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,27-0,87 (m, 6H).

Пример 3.



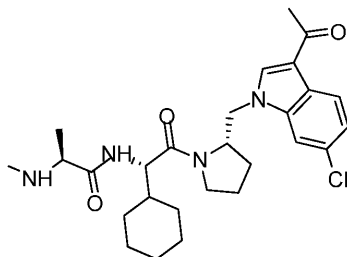
Способ получения для примера 3 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,48 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91-1,59 (m, 9H), 1,50 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,36-0,97 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 535,2 ($M+1$).

Пример 4.



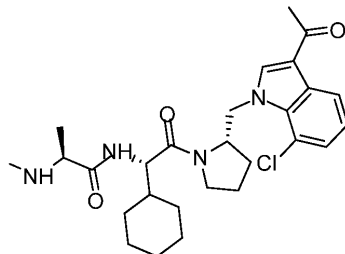
Способ получения для примера 4 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (br s, 1H), 8,85 (br d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,78 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 3H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,81-1,56 (m, 9H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,27-0,95 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 501,4 ($M+1$).

Пример 5.



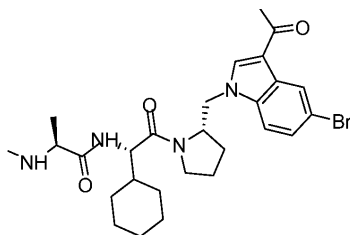
Способ получения для примера 5 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,50 (br s, 1H), 8,96-8,85 (m, 1H), 8,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,08 (dd, $J=14,5, 9,9$ Гц, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,46 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 9H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,27-0,95 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 501,4 ($M+1$).

Пример 6.



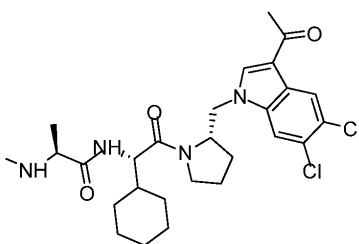
Способ получения для примера 6 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,59 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,19 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 4,87-4,59 (m, 2H), 4,57-4,29 (m, 2H), 3,79 (br s, 1H), 3,65 (br s, 2H), 2,43 (br s, 7H), 2,16-1,23 (m, 13H), 1,21-0,73 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z : 501,3 ($M+1$).

Пример 7.



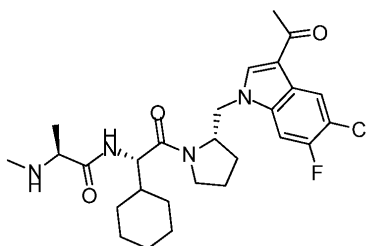
Способ получения для примера 7 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60-9,44 (m, 1H), 8,97-8,84 (m, 1H), 8,79 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,85 (br d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 6H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,81-1,52 (m, 9H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,21-0,98 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z : 547,2 ($M+1$).

Пример 8.



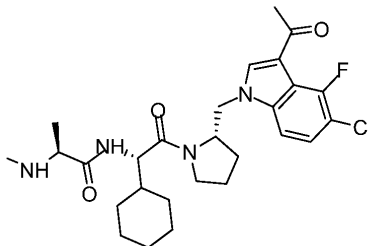
Способ получения для примера 8 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60-9,48 (m, 1H), 8,96-8,83 (m, 1H), 8,79 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,48-4,32 (m, 3H), 4,11 (br dd, $J=13,3$, 8,2 Гц, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,26-0,86 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 535,3 ($M+1$).

Пример 9.



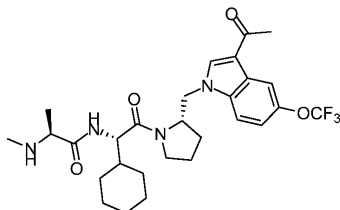
Способ получения для примера 9 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,89-1,27 (m, 6H), 1,34 (d, $J=6,85$ Гц, 3H), 1,58-1,70 (m, 5H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,05-2,19 (m, 1H), 2,42-2,47 (m, 6H), 3,50-3,74 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 1H), 4,11 (dd, $J=13,75$, 8,50 Гц, 1H), 4,26-4,46 (m, 3H), 7,98 (d, $J=10,15$ Гц, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,75 (d, $J=8,19$ Гц, 1H), 8,86 (br d, $J=5,62$ Гц, 1H), 9,43 (br s, 1H); LCMS (ESI) m/z : 519,3 ($M+1$).

Пример 10.



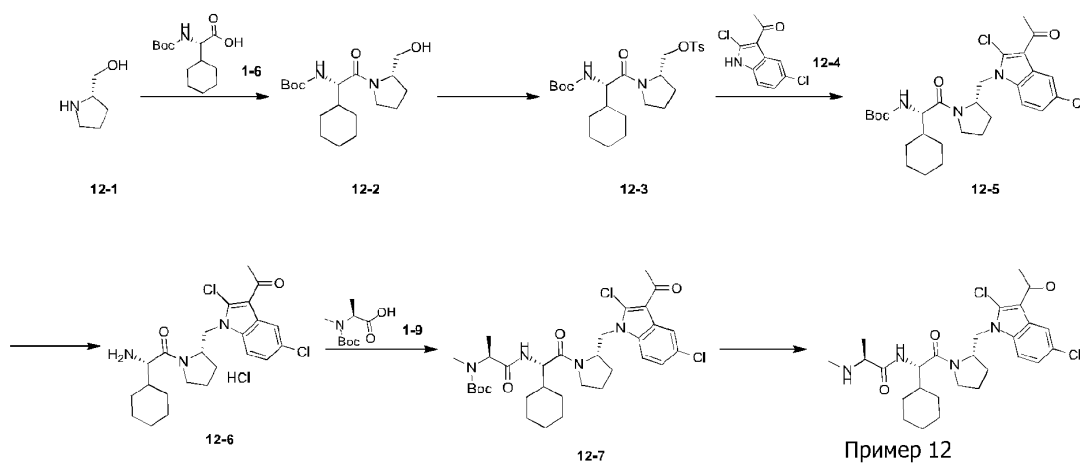
Способ получения для примера 10 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,63-9,35 (m, 1H), 8,88 (br d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,76 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,55-8,43 (m, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,4$, 6,7 Гц, 1H), 4,47-4,29 (m, 3H), 4,19-4,05 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 5H), 2,21-2,02 (m, 1H), 1,90 (br d, $J=3,3$ Гц, 1H), 1,84-1,46 (m, 9H), 1,33 (br d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,22-0,91 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z : 519,3 ($M+1$).

Пример 11.



Способ получения для примера 11 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,96-1,19 (m, 5H), 1,30-1,42 (m, 3H), 1,53-1,80 (m, 1H), 1,53-1,82 (m, 7H), 1,90 (br s, 1H), 2,02-2,17 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 6H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 2H), 7,28 (br d, $J=8,19$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=8,93$ Гц, 1H), 8,03-8,13 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,79 (br d, $J=7,95$ Гц, 1H), 8,90 (br s, 1H), 9,60 (br d, $J=5,01$ Гц, 1H); LCMS (ESI) m/z : 551,3 ($M+1$).

Пример 12.



Стадия 1.

Соединение 1-6 (2,54 г, 9,89 ммоль, 1,0 экв.), НАТУ (3,76 г, 9,89 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (3,83 г, 29,66 ммоль, 5,17 мл, 3,0 экв.) добавляли в раствор соединения 12-1 (1,0 г, 9,89 ммоль, 0,96 мл, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 30°C на 2,0 ч. По результатам детекции с помощью TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=1:1) наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2) и концентрировали объединенные органические фазы. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=5:1 до 1:1) с получением соединения 12-2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,21 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,75 (br d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,47 (td, $J=10,2$, 7,3 Гц, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,22-0,97 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 341,2 ($M+1$).

Стадия 2.

TEA (1,60 г, 15,86 ммоль, 2,21 мл, 3,0 экв.) и *p*-толуолсульфонилхлорид (1,21 г, 6,34 ммоль, 1,20 экв.) добавляли в раствор соединения 12-2 (1,80 г, 5,29 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (40 мл). Полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 30°C на 2,0 ч. По результатам детекции с помощью LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью не прореагировали. В реакционный раствор добавляли воду (100 мл) и полученную смесь подвергали разделению в сепараторе для разделения жидкостей. Полученную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и концентрировали с получением соединения 12-3. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 495,3 ($M+1$).

Стадия 3.

Способ получения соединения 12-4 см. в описании способа получения соединения 1-5. LCMS (ESI) m/z : 550,2 ($M+1$).

Стадия 4.

Способ получения соединения 12-8 см. в описании способа получения соединения 1-6. LCMS (ESI) m/z : 450,2 ($M+1$).

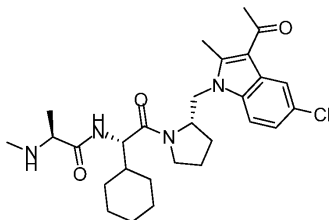
Стадия 5.

Способ получения соединения 12-10 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z : 635,3 ($M+1$).

Стадия 6.

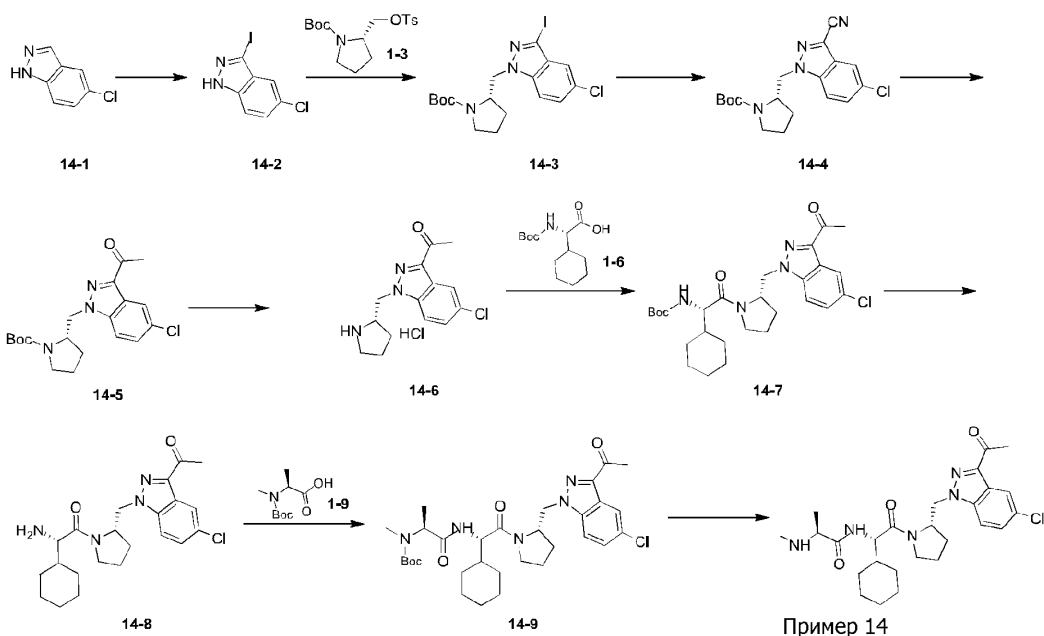
Способ получения гидрохлорида из примера 12 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (br s, 1H), 8,87 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,8$, 1,7 Гц, 1H), 4,57-4,29 (m, 3H), 4,28-4,11 (m, 1H), 3,82 (br s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,81-1,51 (m, 8H), 1,44-0,90 (m, 12H); LCMS (ESI) m/z : 535,2 ($M+1$).

Пример 13.



Способ получения гидрохлорида из примера 13 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,92-1,16 (m, 5H), 1,33 (br d, $J=6,72$ Гц, 3H), 1,47-1,68 (m, 8H), 1,91 (br d, $J=6,48$ Гц, 1H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,44 (br t, $J=5,01$ Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,85 (br dd, $J=11,55$, 6,79 Гц, 1H), 4,17-4,45 (m, 4H), 7,23 (dd, $J=8,68$, 1,59 Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,80$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=1,71$ Гц, 1H), 8,73 (br d, $J=8,19$ Гц, 1H), 8,86 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H); LCMS (ESI) m/z : 515,2 ($M+1$).

Пример 14.



Стадия 1.

Йод (13,31 г, 52,43 ммоль, 10,56 мл, 2,0 экв.) и гидроксид калия (5,88 г, 104,86 ммоль, 4 экв.) добавляли в раствор соединения 14-1 (4 г, 26,22 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (100 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 20°C на 12 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (200 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), а затем концентрировали. Полученный остаток суспендировали простым петролевым эфиром (5 мл) с получением соединения 14-2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,71 (br s, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H).

Стадия 2.

Способ получения соединения 14-4 см. в описании способа получения соединения 1-3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 7,66 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 4,56-4,41 (m, 2H), 4,23-4,05 (m, 1H), 3,29-3,01 (m, 2H), 1,93-1,57 (m, 4H), 1,37 (br s, 5H), 1,11 (br s, 4H); LCMS (ESI) m/z : 484,1 ($M+23$).

Стадия 3.

После реакции внесения защитной группы на азот цианид цинка (0,72 г, 6,12 ммоль, 0,388 мл, 0,6 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,93 г, 1,02 ммоль, 0,1 экв.), порошкообразный цинк (1,33 г, 20,42 ммоль, 2,0 экв.) и DPPF (1,13 г, 2,04 ммоль, 0,2 экв.) добавляли в раствор соединения 14-3 (4,80 г, 10,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл). Полученную смесь нагревали до температуры 100°C и оставляли для прохождения реакции на 2 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор охлаждали, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл), а фильтрат концентрировали. Полу-

ченный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1 до 3:1) с получением соединения 14-4. LCMS (ESI) m/z: 383,2 (M+23).

Стадия 4.

Бромид метилмагния (3 моль/л, 1,48 мл, 2 экв.) добавляли в раствор соединения 14-4 (0,8 г, 2,22 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) при температуре 0°C и полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 20°C на 2 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор медленно выливали в воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), затем полученную смесь подвергали разделению в сепараторе для разделения жидкостей и органическую фазу концентрировали с получением соединения 14-5. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 378,1 (M+1).

Стадия 5.

Способ получения соединения 14-5 см. в описании способа получения соединения 1-6. LCMS (ESI) m/z: 278,1 (M+1).

Стадия 6.

Способ получения соединения 14-7 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z: 539,4 (M+23).

Стадия 7.

Способ получения соединения 14-8 см. в описании способа получения соединения 1-8. LCMS (ESI) m/z: 417,1 (M+1).

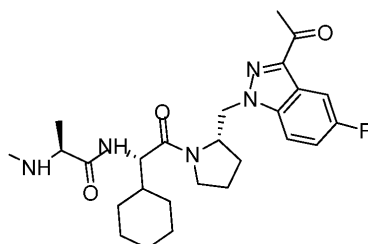
Стадия 8.

Способ получения соединения 14-10 см. в описании способа получения соединения 1-9. LCMS (ESI) m/z: 624,3 (M+23).

Стадия 9.

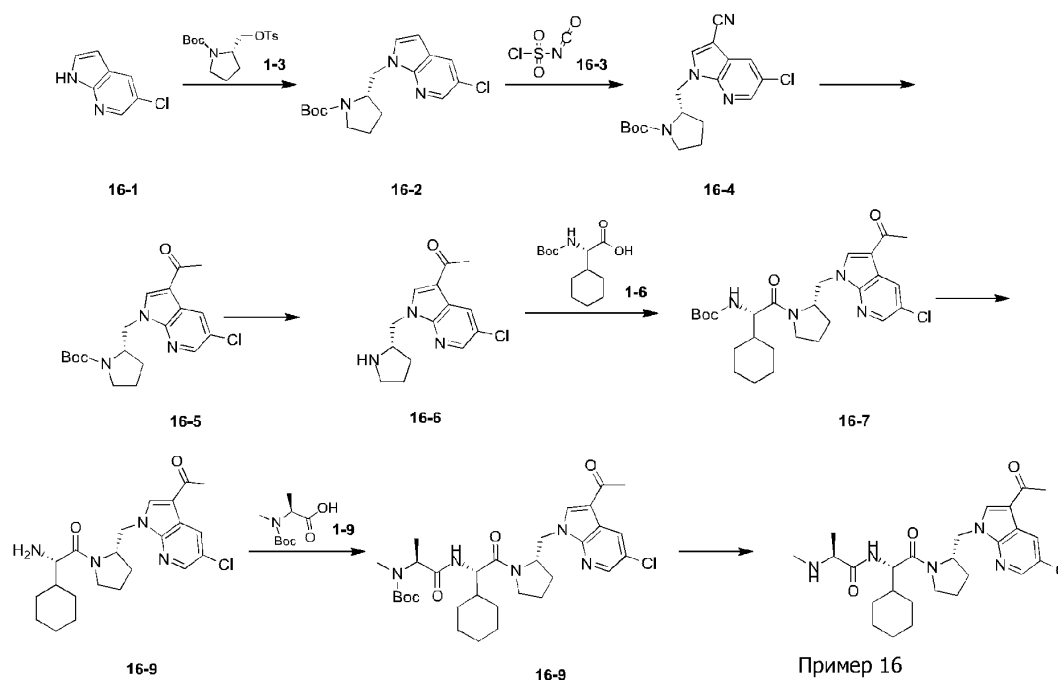
Способ получения для примера 14 см. в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06-8,79 (m, 2H), 8,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,97 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 4,71 (br dd, J=13,2, 3,8 Гц, 1H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,38 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 3,85 (br d, J=5,1 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,92-1,74 (m, 5H), 1,72-1,49 (m, 8H), 1,31 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,13 (br d, J=13,7 Гц, 4H), 1,04-0,91 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 502,1 (M+1).

Пример 15.



Способ получения для примера 15 см. в примере 14. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,56 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,80-8,60 (m, 1H), 8,14-7,94 (m, 1H), 7,85-7,68 (m, 1H), 7,58-7,40 (m, 1H), 4,78-4,30 (m, 4H), 3,96-3,74 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,47-2,38 (m, 3H), 1,94-1,52 (m, 11H), 1,39-1,26 (m, 3H), 1,24-0,87 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 486,3 (M+1).

Пример 16.



Стадия 1.

Способ получения соединения 16-4 см. в описании способа получения соединения 1-2. LCMS (ESI) m/z : 336,2 (M+1).

Стадия 2.

Соединение 16-3 (997,86 мг, 7,05 ммоль, 612,18 мкл, 1,5 экв.) добавляли в раствор соединения 16-2 в DMF (20 мл) при температуре -20°C и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. По результатам TLC наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. В вышеуказанный реакционный раствор добавляли дополнительные 1,5 мл соединения 16-3 (2,44 г, 17,28 ммоль, 1,5 мл, 3,68 экв.) при температуре -20°C и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 ч. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (20 мл $\times$ 2), а затем сушили под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=50:1 до 10:1) с получением соединения 16-3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,98 (br s, 5H), 1,14-1,31 (m, 4H), 1,80 (br d, $J=17,85$ Гц, 4H), 3,17-3,31 (m, 2H), 4,12-4,30 (m, 2H), 4,35-4,44 (m, 1H), 8,24-8,39 (m, 1H), 8,42-8,57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 361,1 (M+1).

Стадия 3.

Способ получения соединения 16-5 см. в описании способа получения соединения 14-5. LCMS (ESI) m/z : 378,2 (M+1).

Стадия 4.

Способ получения соединения 16-5 см. в описании способа получения соединения 1-6. LCMS (ESI) m/z : 278,0 (M+1).

Стадия 5.

Способ получения соединения 16-7 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z : 539,4 (M+23).

Стадия 6.

Способ получения соединения 16-8 см. в описании способа получения соединения 1-8. LCMS (ESI) m/z : 417,3 (M+1).

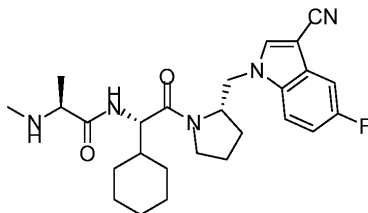
Стадия 7.

Способ получения соединения 16-10 см. в описании способа получения соединения 1-9. LCMS (ESI) m/z : 624,1 (M+23).

Стадия 8.

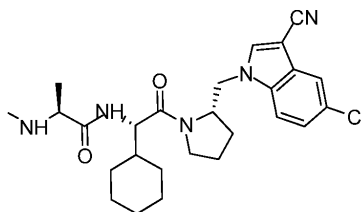
Способ получения для примера 16 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,02-1,14 (m, 6H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,58 (br s, 4 H), 1,66-1,80 (m, 4H), 1,87 (br d, $J=6,72$ Гц, 2H), 2,09-2,20 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,93 (dt, $J=13,57$, 6,79 Гц, 1H), 3,54 (br d, $J=9,90$ Гц, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 2H), 4,48 (br dd, $J=13,51$, 7,03 Гц, 1H), 4,68 (br d, $J=3,18$ Гц, 1H), 7,80 (br d, $J=8,80$ Гц, 1H), 8,32-8,40 (m, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,55-8,66 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 502,1 (M+1).

Пример 17.



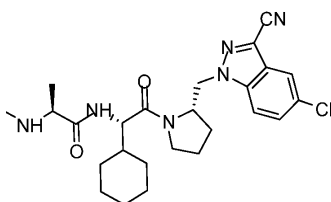
Способ получения для примера 17 см. в примере 16 и примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (dd, $J=8,9$, 4,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (dt, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 4,57-4,45 (m, 3H), 4,21-4,08 (m, 1H), 3,92 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,83-1,63 (m, 8H), 1,50 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,3-1,02 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 468,2 ($M+1$).

Пример 18.



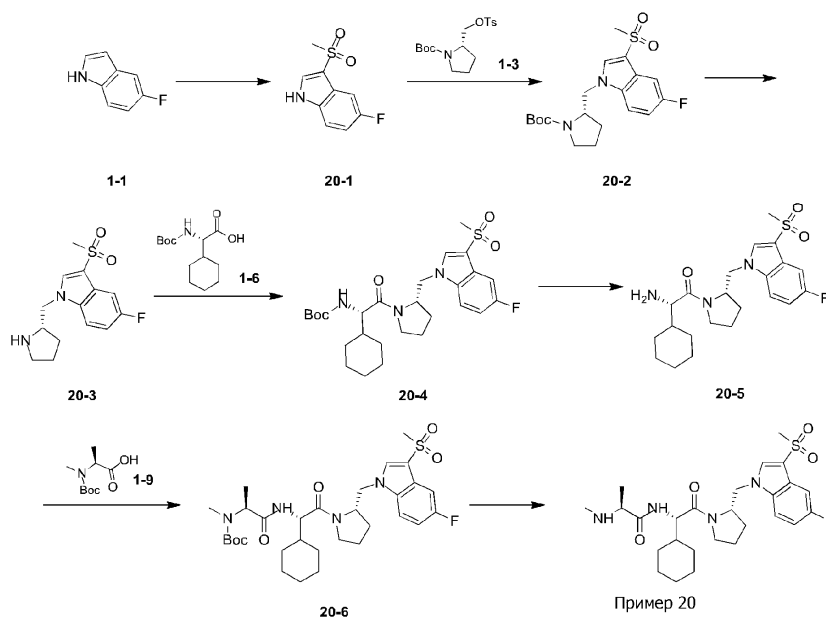
Способ получения для примера 18 см. в примере 16 и примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60-9,41 (m, 1H), 8,86 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 4,41 (br d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,38 (br d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 2H), 2,44 (br t, $J=5,1$ Гц, 3H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,90 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 1,75-1,52 (m, 8H), 1,32 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,25-0,89 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 484,4 ($M+1$).

Пример 19.



Способ получения для примера 19 см. в примере 14. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,9$, 1,5 Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,48 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,88 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,83-1,66 (m, 7H), 1,47 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,37-1,00 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z : 485,1 ($M+1$).

Пример 20.



Стадия 1.

После реакции внесения защитной группы на азот в раствор соединения 1-1 (1,0 г, 7,40 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,91 г, 8,14 ммоль, 1,1 экв.). После прохождения реакции смеси при температуре 15°C в течение 0,5 ч в реакционный раствор медленно добавляли раствор триэтилборана в тетрагидрофуране (1 моль/л, 8,14 мл, 1,1 экв.). Реакционный раствор оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на дополнительные 0,5 ч, а затем в реакционный раствор добавляли метансульфонилхлорид (0,93 г, 8,14 ммоль, 0,63 мл, 1,1 экв.). Реакционный раствор оставляли для прохождения реакции при -15°C на 10 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. В реакционную систему добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2) и объединенные органические фазы концентрировали с получением соединения 20-1. LCMS (ESI) m/z: 214,0 (M+1).

Стадия 2.

Способ получения соединения 20-2 см. в описании способа получения соединения 1-4. LCMS (ESI) m/z: 397,1 (M+1).

Стадия 3.

Способ получения соединения 20-3 см. в описании способа получения соединения 1-5. LCMS (ESI) m/z: 297,1 (M+1).

Стадия 4.

Способ получения соединения 20-4 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z: 558,1 (M+23).

Стадия 5.

Способ получения соединения 20-5 см. в описании способа получения соединения 1-8.

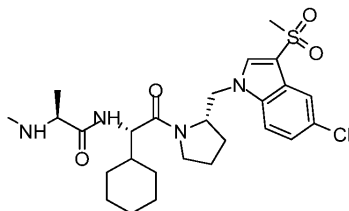
Стадия 6.

Способ получения соединения 20-6 см. в описании способа получения соединения 1-10. LCMS (ESI) m/z: 643,4 (M+23).

Стадия 7.

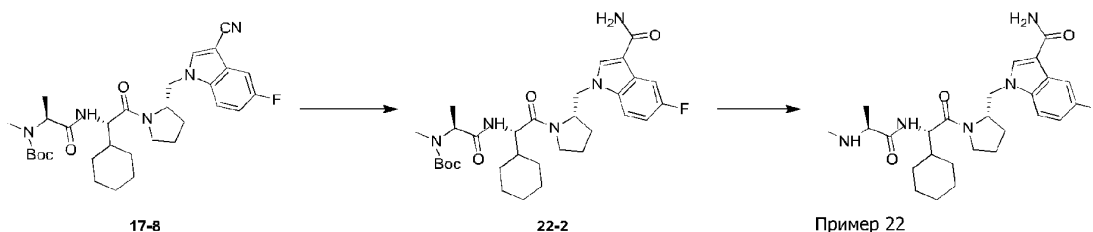
Способ получения для примера 20 см. в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61-9,37 (m, 1H), 8,96-8,83 (m, 1H), 8,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,98 (dd, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,4, 2,5 Гц, 1H), 7,26 (dt, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 4,51-4,32 (m, 3H), 4,15 (dd, J=13,2, 8,6 Гц, 1H), 3,98-3,79 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,46 (t, J=5,3 Гц, 3H), 2,08 (td, J=12,2, 8,7 Гц, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,77-1,49 (m, 9H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,26-0,91 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 521,3 (M+1).

Пример 21.



Способ получения для примера 21 см. в примере 20. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,91-7,80 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,94 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,82 (q, J=8,5 Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 6H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,34-1,01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 537,1 (M+1).

Пример 22.



Стадия 1.

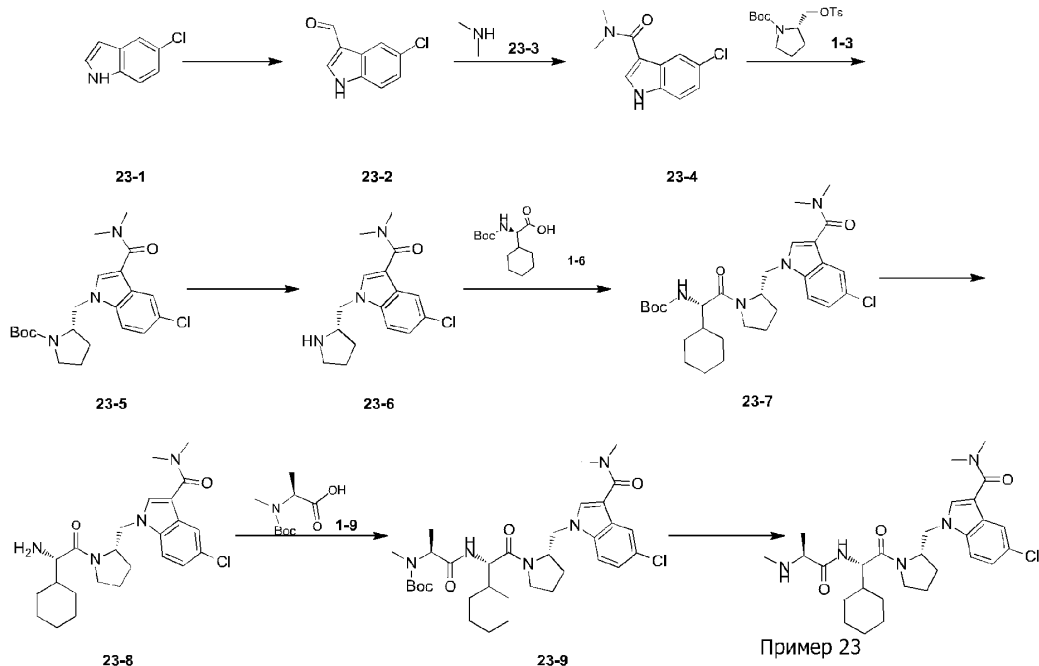
Карбонат калия (85,21 мг, 616,53 мкмоль, 2,0 экв.) и пероксид водорода (9,44 г, 83,26 ммоль, 8 мл, концентрация: 30%, 270,09 экв.) добавляли в раствор соединения 17-8 (175 мг, 308,27 мкмоль, 1,0 экв.) в этаноле (8 мл) и полученный реакционный раствор оставляли для прохождения реакции при температуре 50°C на 1 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. В реакционный раствор добавляли воду (40 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом на-

трия, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 22-2. LCMS (ESI) m/z: 586.6 (M+1).

Стадия 2.

Способ получения примера 22 см. в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,81 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 2H), 4,32 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 4,03 (br dd, J=13,5, 9,6 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,91 (br s, 1H), 1,77-1,58 (m, 9H), 1,35 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21-0,99 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 486,5 (M+1).

Пример 23.



Стадия 1.

POCl₃ (3,96 г, 25,83 ммоль, 2,40 мл, 1,31 экв.) по каплям медленно добавляли в раствор DMF (8,55 г, 116,97 ммоль, 9 мл, 5,91 экв.) при температуре 0°C в течение 30 мин. Раствор соединения 23-1 (3,0 г, 19,79 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор и полученную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч. По результатам TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=3:1) и LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор медленно выливали в воду (150 мл), pH перемешиваемого раствора доводили до 9 с помощью 10% раствора NaOH, а затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали с получением соединения 23-2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,28 (dd, J=8,66, 2,13 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,66 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,29 (br s, 1H); LCMS (ESI) m/z: 180,1 (M+1).

Стадия 2.

Соединение 23-3 (2 моль/л, 33,41 мл, 4,0 экв.) добавляли в раствор соединения 23-2 (3 г, 16,70 ммоль, 1,0 экв.) и цианида натрия (163,72 мг, 3,34 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (30 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 10 мин. В данную смесь порциями добавляли диоксид марганца (36,30 г, 417,59 ммоль, 25,0 экв.) и полученную смесь дополнительно перемешивали при температуре 30°C в течение 14 ч. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционную смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором сульфата железа (50 мл×2) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали с получением соединения 23-4. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 223,2 (M+1).

Стадия 3.

Способ получения соединения 23-5 см. в описании способа получения соединения 1-4. LCMS (ESI) m/z: 406.0 (M+1).

Стадия 4.

Способ получения соединения 23-6 см. в описании способа получения соединения 1-5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,62-1,77 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 1H), 3,04-3,15 (m,

6H) 3,20-3,31 (m, 1H), 3,86 (br s, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,61 (br dd, $J=14,87$, 5,08 Гц, 2H), 4,69-4,77 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=8,72$, 2,07 Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 10,04 (br s, 1H); LCMS (ESI) m/z : 306,1 (M+1).

Стадия 5.

Способ получения соединения 23-7 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z : 545,4 (M+1).

Стадия 6.

Способ получения соединения 23-8 см. в описании способа получения соединения 1-8. LCMS (ESI) m/z : 445,0 (M+1).

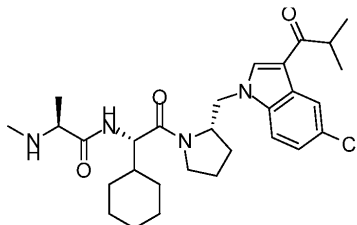
Стадия 7.

Способ получения соединения 23-10 см. в описании способа получения соединения 1-9. LCMS (ESI) m/z : 630,3 (M+1).

Стадия 8.

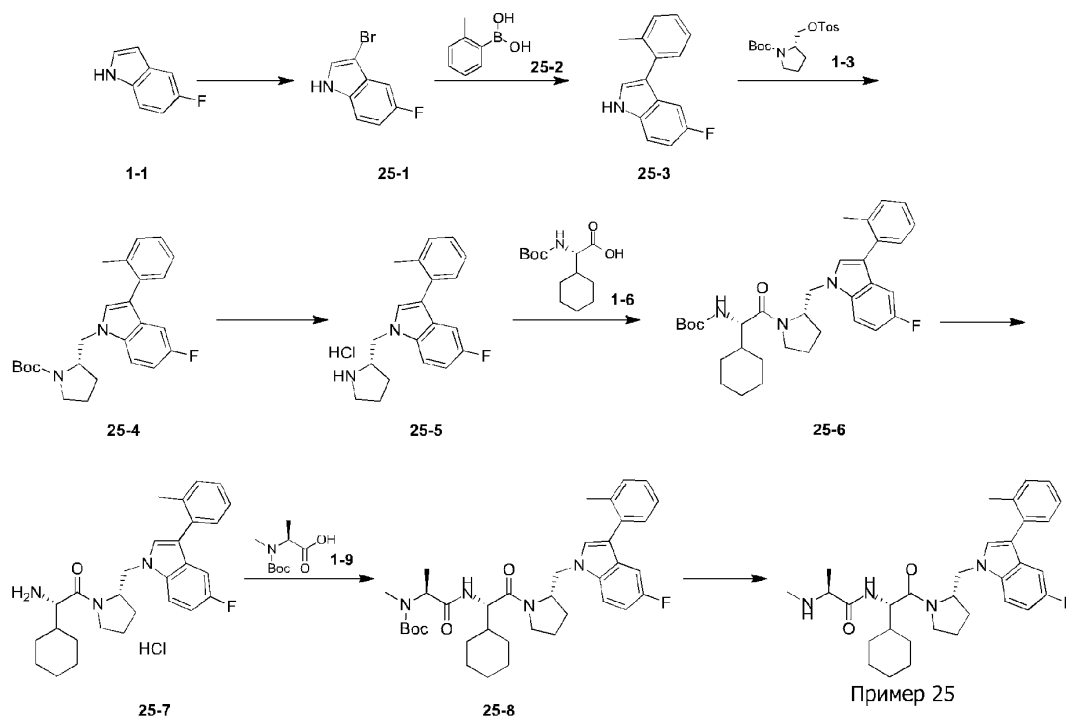
Способ получения примера 23 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,00-1,30 (m, 5H), 1,47-1,54 (m, 3H), 1,61 (br d, $J=12,23$ Гц, 1H), 1,65-1,87 (m, 7H), 1,99 (br s, 1H), 2,06-2,23 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 3H), 3,1-3,30 (m, 6H), 3,72 (br d, $J=6,48$ Гц, 1H), 3,83 (q, $J=8,48$ Гц, 1H), 3,90-4,02 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,46 (br d, $J=7,46$ Гц, 1H), 4,51-4,62 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,05$ Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H); LCMS (ESI) m/z : 530,3 (M+1).

Пример 24.



Способ получения примера 24 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36-8,23 (m, 2H), 7,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 4,60-4,44 (m, 3H), 4,21-4,05 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,71 (qd, $J=10,0$, 4,0 Гц, 1H), 3,44 (spt, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 8H), 1,50 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,27-1,05 (m, 10H); LCMS (ESI) m/z : 551,3 (M+23).

Пример 25.



Стадия 1.

NBS (276,58 мг, 1,55 ммоль, 1,05 экв.) порциями добавляли в раствор соединения 1-1 (0,2 г, 1,48 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 1 ч. По результатам TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=3:1) наблюдали, что исходные материалы

полностью прореагировали, а по результатам LCMS наблюдали образование продукта. В реакционный раствор добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл×3). Объединенные органические фазы концентрировали с получением соединения 25-1 и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 211,9 (M-1).

Стадия 2.

После реакции внесения защитной группы на азот соединение 25-2 (1,91 г, 14,02 ммоль, 2,0 экв.), фосфат калия (2,98 г, 14,02 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (512,80 мг, 700,82 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор соединения 25-1 (1,5 г, 7,01 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (18 мл) и воде (3,0 мл) и полученную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 16 ч. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=1:0 до 5:1) с получением соединения 25-3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 8,07-7,86 (m, 1H), 7,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,99 (dt, $J=9,1, 2,3$, 1H), 2,29 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 224,0 (M-1).

Стадия 3.

Способ получения соединения 25-4 см. в описании способа получения соединения 1-4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,24 (m, 5H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 1H), 3,26-3,11 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 11H); LCMS (ESI) m/z : 431,3 (M+23).

Стадия 4.

Способ получения соединения 25-5 см. в описании способа получения соединения 1-5. LCMS (ESI) m/z : 309,2 (M+1).

Стадия 5.

Способ получения соединения 25-7 см. в описании способа получения соединения 1-6. LCMS (ESI) m/z : 548,1 (M+1).

Стадия 6.

Способ получения соединения 25-8 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z : 448,2 (M+1).

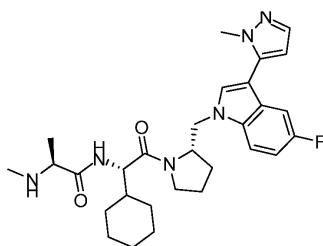
Стадия 7.

Способ получения соединения 25-10 см. в описании способа получения соединения 1-8. LCMS (ESI) m/z : 633 (M+1).

Стадия 8.

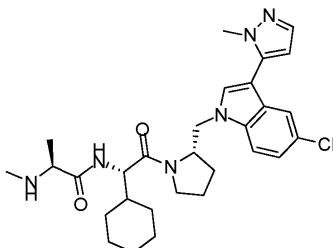
Способ получения примера 25 см. в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70 (dd, $J=8,9, 4,1$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=4,7, 3,2$ Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 2H), 4,62-4,47 (m, 3H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,57 (m, 11H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,39-1,02 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 533,2 (M+1).

Пример 26.



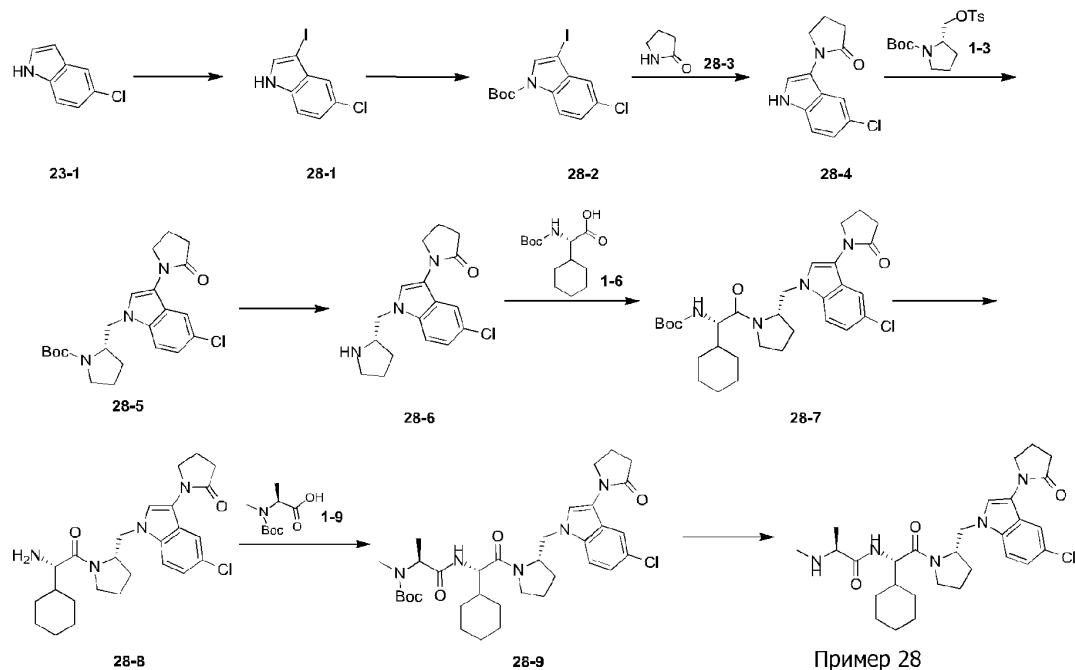
Способ получения для примера 26 см. в примере 25. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23-8,14 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,88 (dd, $J=8,9, 4,3$ Гц, 1H), 7,39 (br d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,12 (dt, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,65-4,56 (m, 2H), 4,48 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,25-4,08 (m, 4H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 8H), 1,51 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,38-1,01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 523,3 (M+1).

Пример 27.



Способ получения для примера 27 см. в примере 25. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83-7,95 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,29 (dd, $J=8,78$, 2,01 Гц, 1H), 6,48 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 4,34-4,53 (m, 3H), 4,10 (dd, $J=13,05$, 8,03 Гц, 1H), 3,86-3,89 (m, 3H), 3,61 (br d, $J=8,03$ Гц, 2H), 2,97 (q, $J=6,69$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,51-1,77 (m, 9H), 1,14 (br s, 1H), 1,09 (d, $J=6,78$ Гц, 4H), 0,89-1,04 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 539,3 ($M+1$).

Пример 28.



Стадия 1.

Раствор йода (1,67 г, 6,60 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) и гидроксида калия (0,92 г, 16,49 ммоль, 2,5 экв.) добавляли в раствор соединения 23-1 (1,0 г, 6,60 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при температуре 20°C и полученную смесь перемешивали и оставляли для прохождения реакции при 20°C на 1 ч. По результатам детекции с помощью TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=3:1) наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор медленно выливали в насыщенный водный раствор сульфита натрия (100 мл), а затем смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), а затем концентрировали с получением соединения 28-1. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 277,9 ($M+1$).

Стадия 2.

Voc_2O (1,42 г, 6,49 ммоль, 1,49 мл, 1,2 экв.), TEA (1,64 г, 16,22 ммоль, 1 экв.) и DMAP (66 мг, 0,54 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в раствор соединения 28-1 (1,5 г, 5,41 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь перемешивали и оставляли для прохождения реакции при температуре 20°C на 10 часов. По результатам детекции с помощью TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1) наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=20:1 до 10:1) с получением соединения 28-2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 8,01 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 1,61 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z : 378,0 ($M+1$).

Стадия 3.

После реакции внесения защитной группы на азот соединение 28-3 (1,01 г, 11,92 ммоль, 0,91 мл, 3,0 экв.), йодид меди (0,37 мг, 1,99 ммоль, 0,5 экв.), карбонат цезия (3,88 г, 11,92 ммоль, 3,0 экв.) и N,N-диметилендиамин (0,35 г, 3,97 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в раствор соединения 28-2 (1,5 г, 3,97 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры 80°C и оставляли для прохождения реакции на 2,0 ч. По результатам LCMS наблюдали, что исходные материалы полностью прореагировали. Реакционный раствор охлаждали до температуры 20°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл) и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=5:1 до 1:1) с получением соединения 28-4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 7,53 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,19-7,01 (m, 3H), 3,92 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,64 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 234,1 ($M+1$).

Стадия 4.

Способ получения соединения 28-4 см. в описании способа получения соединения 1-5. ^1H ЯМР (400

МГц, CDCl₃) δ 7,61 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,32 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,98 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 3,45-3,15 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,59 (t, J=8,1 Гц, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,93-1,65 (m, 4H), 1,50 (s, 10H); LCMS (ESI) m/z: 418,2 (M+1).

Стадия 5.

Способ получения соединения 28-5 см. в описании способа получения соединения 1-6. LCMS (ESI) m/z: 318,1 (M+1).

Стадия 6.

Способ получения соединения 28-7 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z: 557,3 (M+1).

Стадия 7.

Способ получения соединения 28-8 см. в описании способа получения соединения 1-8. LCMS (ESI) m/z: 457,2 (M+1).

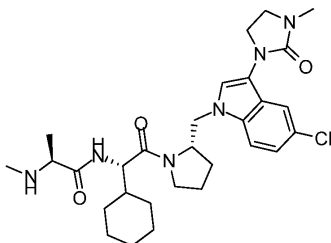
Стадия 8.

Способ получения соединения 28-10 см. в описании способа получения соединения 1-9. LCMS (ESI) m/z: 642,3 (M+1).

Стадия 9.

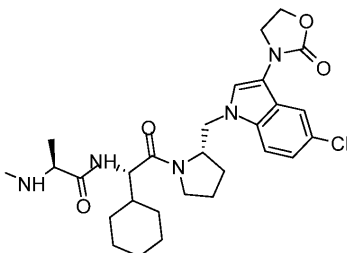
Способ получения для примера 28 см. в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (br s, 1H), 9,08-8,72 (m, 2H), 7,84-7,49 (m, 3H), 7,26-7,09 (m, 1H), 4,51-4,23 (m, 3H), 4,10-3,79 (m, 4H), 3,72-3,51 (m, 1H), 2,46 (br s, 6H), 2,14 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 1,95 (br s, 1H), 1,90-1,54 (m, 9H), 1,35 (br d, J=6,2 Гц, 3H), 1,29-0,94 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 542,3 (M+1).

Пример 29.



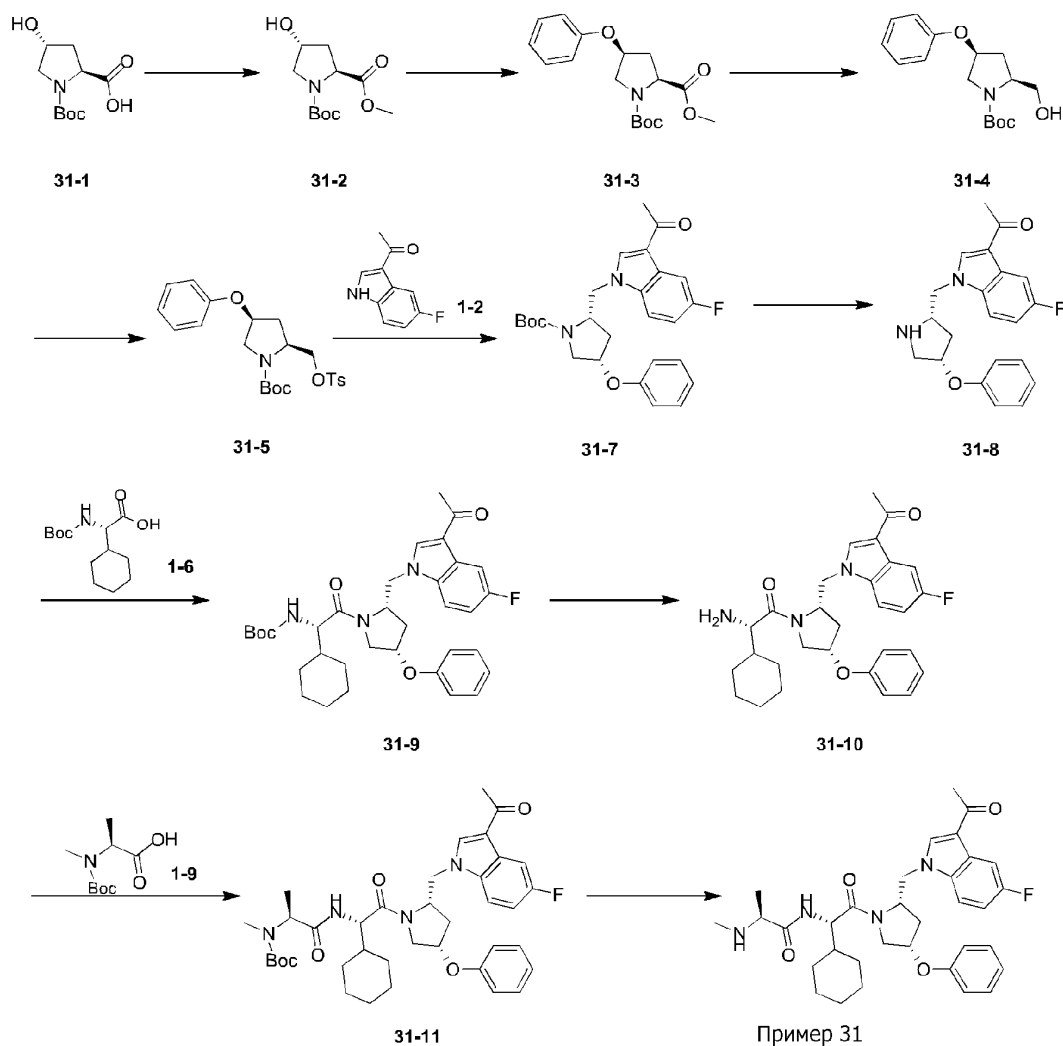
Способ получения для примера 29 см. в примере 28. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (dd, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 4,59-4,38 (m, 4H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,89 (s, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,93 (br d, J=9,7 Гц, 2H), 1,88-1,66 (m, 9H), 1,52-1,49 (m, 3H), 1,36-1,08 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 557,3 (M+1).

Пример 30.



Способ получения для примера 30 см. в примере 28. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,54-4,43 (m, 3H), 4,12 (dt, J=8,1, 3,5 Гц, 2H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 6H), 1,71 (br d, J=10,8 Гц, 2H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,36-1,06 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 544,3 (M+1).

Пример 31.



Стадия 1.

Карбонат калия (17,93 г, 129,73 ммоль, 3,0 экв.) и метилиодид (9,21 г, 64,87 ммоль, 4,04 мл, 1,5 экв.) добавляли в раствор соединения 31-1 (10 г, 43,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) и полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 5 ч. По результатам TLC (простой петролейный эфир:этилацетат=1:1) наблюдали, что реакция завершилась. В реакционный раствор добавляли воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл×3), а затем концентрировали с получением соединения 31-2. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

После реакции внесения защитной группы на азот фенол (3,8 г, 40,36 ммоль, 3,55 мл, 1,1 экв.), трифенилфосфин (10,59 г, 40,36 ммоль, 1,1 экв.) и DIAD (8,16 г, 40,36 ммоль, 7,85 мл, 1,1 экв.) добавляли в раствор соединения 31-2 (9,0 г, 36,69 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 12 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали, в полученный остаток добавляли воду (100 мл) и этилацетат (200 мл) и полученную смесь подвергали разделению в сепараторе для разделения жидкостей. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл×2), а затем концентрировали с получением соединения 31-3. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z: 322,2 (M+1).

Стадия 3.

Алюмогидрид лития (1,59 г, 42,01 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор соединения 31-3 (9 г, 28,01 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при температуре 0°C и полученную смесь оставляли для прохождения реакции при температуре 15°C на 2 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Для погашения реакции в реакционный раствор последовательно по каплям добавляли воду (3 мл), 30% раствор гидроксида натрия (6 мл) и воду (3 мл). Полученную смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл) и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=10:1 до 2:1) с получением соединения 31-4. LCMS (ESI) m/z: 316,2 (M+23).

Стадия 4.

Пиридин (4,04 г, 51,13 ммоль, 4,13 мл, 3,0 экв.) и п-толуолсульфонилхлорид (6,50 г, 34,09 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в раствор соединения 31-4 (5 г, 17,04 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (150 мл) при температуре 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 10 ч. По результатам LCMS наблюдали, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир:этилацетат=20:1 до 3:1) с получением соединения 31-5. LCMS (ESI) m/z: 470,2 (M+23).

Стадия 5

Способ получения соединения 31-4 см. в описании способа получения соединения 1-7. LCMS (ESI) m/z: 453,1 (M+1).

Стадия 6.

Способ получения соединения 31-5 см. в описании способа получения соединения 1-8.

Стадия 7.

Способ получения соединения 31-7 см. в описании способа получения соединения 1-9. LCMS (ESI) m/z: 592,1 (M+1).

Стадия 8.

Способ получения соединения 31-8 см. в описании способа получения соединения 1-10.

Стадия 9.

Способ получения соединения 31-10 см. в описании способа получения соединения 1-11. LCMS (ESI) m/z: 677,2 (M+1).

Стадия 10.

Способ получения для примера 31 см. в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,60-9,34 (m, 1H), 8,98-8,83 (m, 1H), 8,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (dd, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,73-4,56 (m, 2H), 4,37 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,10 (dd, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 2,45 (br t, J=5,2 Гц, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,00 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 1,71-1,55 (m, 6H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22-0,92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z: 577,2 (M+1).

Соединения, включенные в настоящее раскрытие, являются ингибиторами IAP. Приведенные далее результаты экспериментов подтверждают, что соединения, перечисленные в настоящей патентной заявке, являются ингибиторами IAP, и их можно применять в качестве эффективных противоопухолевых лекарственных средств. Используемый в данном случае показатель IC₅₀ относится к концентрации определенного реагента, и при использовании данного реагента в указанной концентрации можно достичь 50% максимального ингибирования.

Экспериментальный пример I: эксперимент по связыванию BIR3 cIAP1 и BIR3 XIAP.

Экспериментальные материалы.

Буферная система для теста (буфер для BIR3 cIAP1 или BIR3 XIAP): 100 mM фосфат калия, pH 7,5, 0,1% BSA; 0,005% тритон X-100 и 1% диметилсульфоксид.

Зонд: ARPFAQ-K(5-FAM)-NH₂.

Цели: cIAP1-BIR3-His: RBC, кат. № APT-11-370, домен BIR3 человеческого cIAP1 (охватывающий аминокислоты 258-363; BIR3 cIAP1) в виде слитого с GST белка, экспрессированного и очищенного из *E. coli*.

XIAP-BIR3-His: RBC, кат. № APT-11-374, домен BIR3 человеческого XIAP (охватывающий аминокислоты 255-356; BIR3 XIAP) в виде слитого с GST белка, экспрессированного и очищенного из *E. coli*.

Условия реакции: 5 nM ARPFAQ-K(5-FAM)-NH₂, 20 nM BIR3 cIAP1 и 30 nM BIR3 XIAP.

Стадии эксперимента.

Сначала готовили свежий буфер для BIR3 cIAP1 или BIR3 XIAP, в него добавляли раствор BIR3 cIAP1 или BIR3 XIAP (2-кратно разведенный), а затем в буферный раствор, содержащий BIR3 cIAP1 или BIR3 XIAP, акустическим методом добавляли подлежащее тестированию соединение, которое было растворено в 100% DMSO. После этого добавляли зонд (2-кратно разведенный) и полученный продукт перемешивали и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 60 мин. Измеряли поляризацию флуоресценции и рассчитывали значение mP. Наконец, получали значение IC₅₀.

Результаты эксперимента.

Показаны в табл. 1.

Вывод по результатам эксперимента.

Соединения по настоящему раскрытию характеризовались связывающей BIR3 cIAP1 активностью и были избирательны к cIAP1 и XIAP.

Экспериментальный пример II: in vitro тест жизнеспособности клеток Экспериментальные материалы.

Среда RPMI 1640 (Invitrogen-22400089), фетальная бычья сыворотка (Invitrogen-10099141), трипсин 0,05% (1X) с EDTA 4Na (Invitrogen-25300062), набор для люминесцентного анализа жизнеспособности

клеток (Promega-G7573), фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко (HyClone-SH30028.01B) и 384-луночный планшет (Corning-6007680). Многофункциональный анализатор Envision Multi-label Analyzer.

Способ проведения эксперимента.

1) 30 мкл клеточной суспензии MDA-MB-231, которая содержала 250 клеток MDA-MB-231, вносили в лунки 384-микролуночного планшета.

2) Добавляли 20 мкл тестируемого соединения (тестируемые соединения были составлены в высокой концентрации 10 мкМ, тестируемые соединения подвергали 5-кратному градиентному разведению и каждое соединение разводили до 10 градиентов концентрации), а затем планшет с клетками помещали обратно в инкубатор с диоксидом углерода для инкубации в течение 7 дней.

3) Планшет с клетками выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин.

4) В каждую лунку планшета с клетками вносили 20 мкл реагента Promega CellTiter-Glo.

5) Через 10 мин для считывания данных использовали многофункциональный анализатор Envision.

Результаты эксперимента: см. табл. 1.

Вывод по результатам эксперимента.

Соединения по настоящему раскрытию обладали антипролиферативной активностью в отношении клеток MDA-MB-231.

Таблица 1

Тестируемые соединения	IC ₅₀ BIR3 cIAP1 (нМ)	IC ₅₀ BIR3 XIAP (нМ)	IC ₅₀ для клеток MDA-MB-231 (нМ)
Пример 1	3,7	74,7	70,0
Пример 2	5,0	29,9	54,8
Пример 3	1,0	18,1	16,0
Пример 4	2,6	97,0	220,0
Пример 5	2,6	95,9	75,0
Пример 6	58,3	9,3	497,0
Пример 7	4,9	45,0	16,6
Пример 8	5,6	40,3	75,0
Пример 9	5,7	20,0	26,0
Пример 10	4,5	27,2	32,4
Пример 11	5,2	139,0	74,8
Пример 13	5,0	30,6	44,3
Пример 14	6,2	49,9	57,7
Пример 15	4,0	258,0	93,0
Пример 16	8,4	346,0	109,3
Пример 17	1,9	80,7	79,0
Пример 18	5,1	42,5	22,5
Пример 19	4,6	129,0	43,1
Пример 20	1,1	53,9	75,0
Пример 21	4,2	37,4	16,4
Пример 22	3,0	42,0	85,0
Пример 23	4,6	21,3	45,2
Пример 24	4,1	19,2	73,0
Пример 25	6,8	208,0	1153,0

Пример 26	1,1	60,0	181,0
Пример 27	4,4	46,4	282,1
Пример 28	5,2	27,3	36,7
Пример 29	6,1	31,4	134,0
Пример 30	4,4	21,6	47,6
Пример 31	3,7	49,1	1461,0

Экспериментальный пример III: in-vivo исследование 1 лекарственной эффективности.

In vivo эксперименты по изучению лекарственной эффективности проводили на бестимусных мышах BALB/c, которым подкожно был имплантирован ксенотрансплантат линии опухолевых клеток человека (CDX), полученных от пациентов, страдающих от трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231.

Проведение эксперимента.

Бестимусных мышей BALB/c, самок возрастом от 6 до 8 недель, массой приблизительно 18-22 г, содержали в специальной стерильной среде и в отдельных вентилируемых клетках (по 3 мыши на клетку). Все клетки, подстилка и вода были продезинфицированы перед использованием. Все животные имели свободный доступ к стандартным сертифицированным коммерческим лабораторным кормам. Всего для исследования использовали 48 мышей, приобретенных у компании Shanghai BK Laboratory Animal Co., LTD. Каждой мыши в правый бок подкожно инокулировали опухолевые клетки (10×10^6 клеток в 0,2 мл фосфатного буфера) для роста опухоли. Введение лекарственного средства начинали, когда средний объем опухоли достигал 147 кубических миллиметров. Тестируемые соединения вводили перорально ежедневно дозой 30 мг/кг. Объемы опухолей измеряли двумерным штангенциркулем раз в 3 дня. Объем измеряли в кубических миллиметрах и рассчитывали по следующей формуле: $V=0,5 \times a \times b^2$, где а и b соответственно обозначали длинный и короткий диаметр опухоли. Противоопухолевую эффективность определяли путем деления среднего увеличения объема опухоли у животных, обрабатываемых соединением, на среднее увеличение объема опухоли у животных без обработки.

Результаты эксперимента: см. табл. 2.

Вывод по результатам эксперимента.

В модели CDX трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231, использованной для in vivo исследования лекарственной эффективности, соединения по настоящему раскрытию обладали лекарственной эффективностью.

Таблица 2

Примеры	Доза (мг/кг)	Объем опухоли (мм ³)			
		0-й день	6-й день	13-й день	20-й день
Холостой контроль	0	148	475	1225	1750
Пример 2	30	147	214	282	810

Экспериментальный пример IV: in-vivo исследование 2 лекарственной эффективности.

In vivo эксперименты по изучению лекарственной эффективности проводили на бестимусных мышах BALB/c, которым подкожно был имплантирован ксенотрансплантат линии опухолевых клеток человека (CDX), полученных от пациентов, страдающих от трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231.

Проведение эксперимента.

Бестимусных мышей BALB/c, самок возрастом от 6 до 8 недель, массой приблизительно 18-22 г, содержали в специальной стерильной среде и в отдельных вентилируемых клетках (по 3 мыши на клетку). Все клетки, подстилка и вода были продезинфицированы перед использованием. Все животные имели свободный доступ к стандартным сертифицированным коммерческим лабораторным кормам. Всего для исследования использовали 48 мышей, приобретенных у компании Shanghai BK Laboratory Animal Co., LTD. Каждой мыши в правый бок подкожно инокулировали опухолевые клетки (10×10^6 клеток в 0,2 мл фосфатного буфера) для роста опухоли. Введение лекарственного средства начинали, когда средний объем опухоли достигал 110 кубических миллиметров. Тестируемые соединения вводили перорально ежедневно дозой 30 мг/кг. Объемы опухолей измеряли двумерным штангенциркулем раз в 3 дня. Объем измеряли в кубических миллиметрах и рассчитывали по следующей формуле: $V=0,5 \times a \times b^2$, где а и b соответственно обозначали длинный и короткий диаметр опухоли. Противоопухолевую эффективность определяли путем деления среднего увеличения объема опухоли у животных, обрабатываемых соединением, на среднее увеличение объема опухоли у животных без обработки.

Вывод по результатам эксперимента.

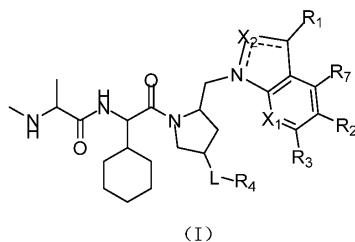
В модели CDX трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231, использованной для *in vivo* исследования лекарственной эффективности, соединения по настоящему раскрытию обладали относительно хорошей лекарственной эффективностью.

Таблица 3

Примеры	Доза (мг/кг)	Объем опухоли (мм ³)			
		0-й день	5-й день	12-й день	20-й день
Холостой контроль	0	110	261	526	772
Пример 2	30	110	111	86	177

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



где

X₁ выбран из CH, CCl и N;

X₂ выбран из CH, CCl, C (C₁₋₄ алкил) и N;

каждый из $\diagup$ независимо выбран из одинарной связи и двойной связи;

L выбран из одинарной связи и -O-;

R₁ выбран из -C(=O)NH₂, CN, C₁₋₅-гетероалкила, фенила, 5-членного гетероарила и 5-членного гетероциклоалкила; причем указанный C₁₋₅-гетероалкил, фенил, 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R;

R₂ выбран из H, галогена, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-гетероалкила; причем указанный C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-гетероалкил необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R;

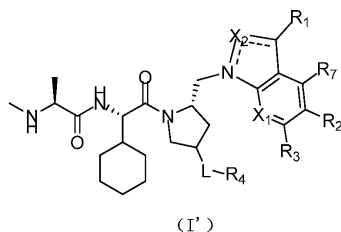
каждый из R₃ и R₇ независимо выбран из H и галогена;

R₄ выбран из H и фенила;

R выбран из галогена и CH₃; и

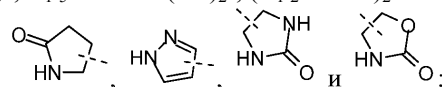
каждый из указанного C₁₋₄-гетероалкила, C₁₋₅-гетероалкила, 5-членного гетероциклоалкила и 5-членного гетероарила содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомных радикала, которые независимо выбраны из -O-, N, -C(=O)-, -C(=O)NH- и -S(=O)₂-.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

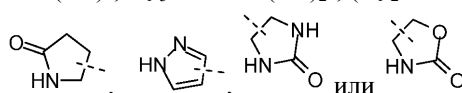


где $\diagup$, X₁, X₂, L, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₇ являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ выбран из -C(=O)NH₂, CN, C₁₋₄-алкил-C(=O)-, C₁₋₅-алкил-S(=O)₂-, (C₁₋₂-алкил)₂-N-C(=O)-, фенила,

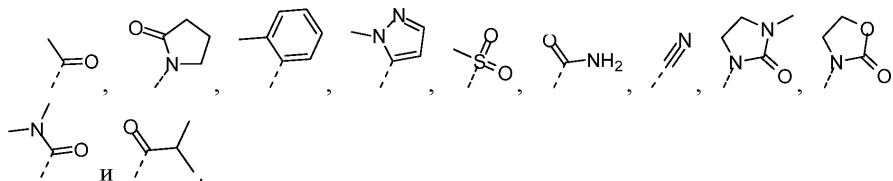


причем указанный C₁₋₄-алкил-C(=O)-, C₁₋₅-алкил-S(=O)₂-, (C₁₋₂-алкил)₂-N-C(=O)-, фенил,



необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из

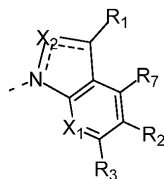


5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H, галогена, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкил-О-; причем указанный C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил-О- необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

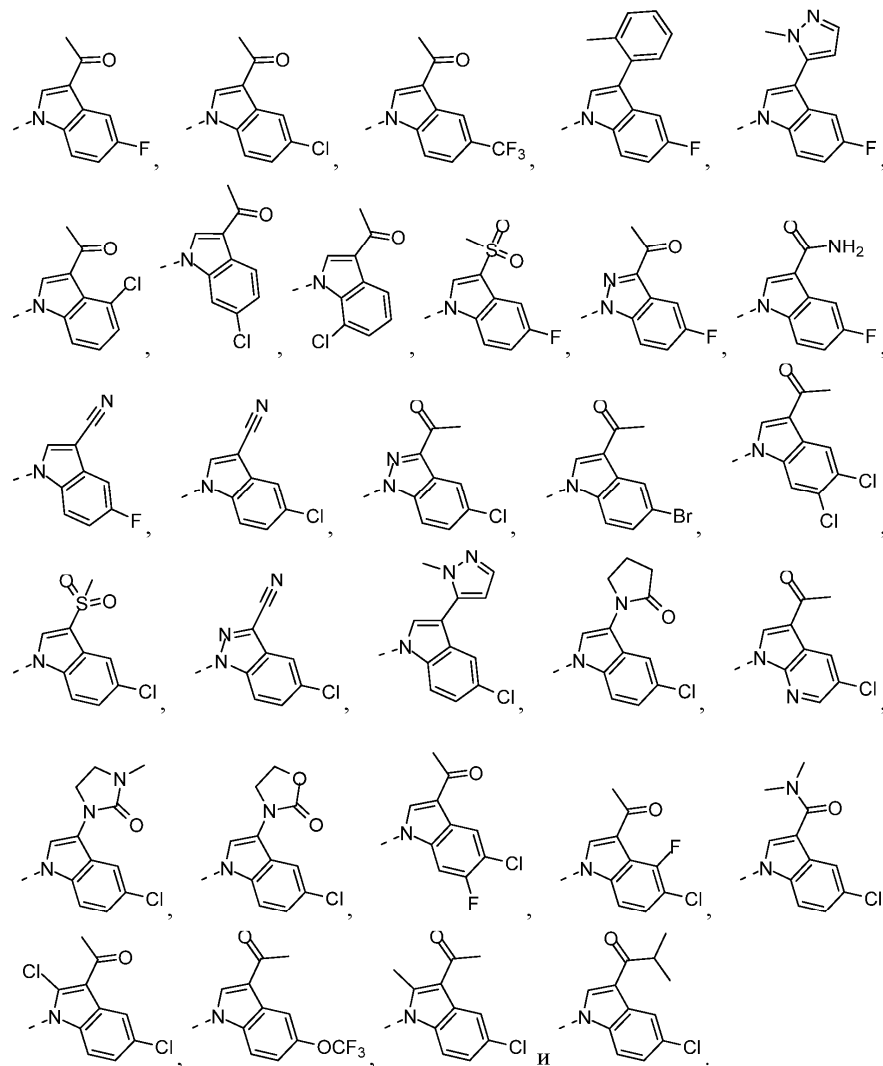
6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H, F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 .

7. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R_3 и R_7 независимо выбран из H, F и Cl.

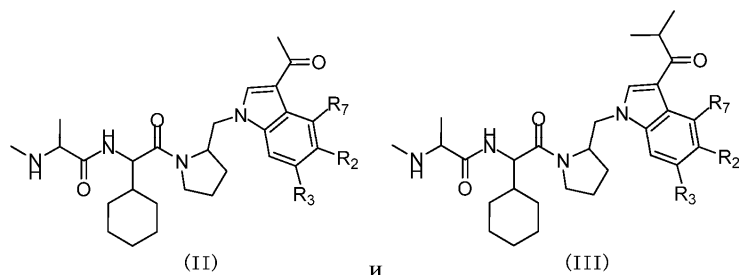
8. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где структурная единица



выбрана из

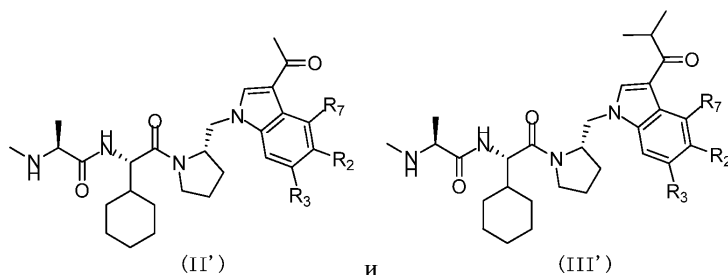


9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из



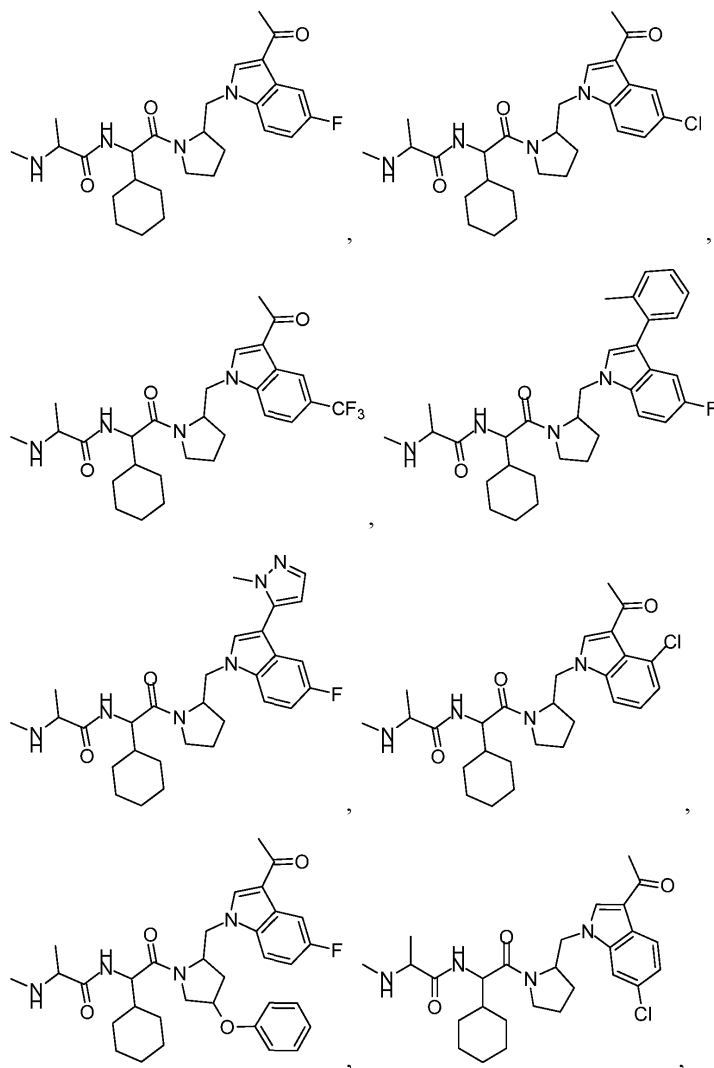
где R_2 , R_3 и R_7 являются такими, как определено в п.1.

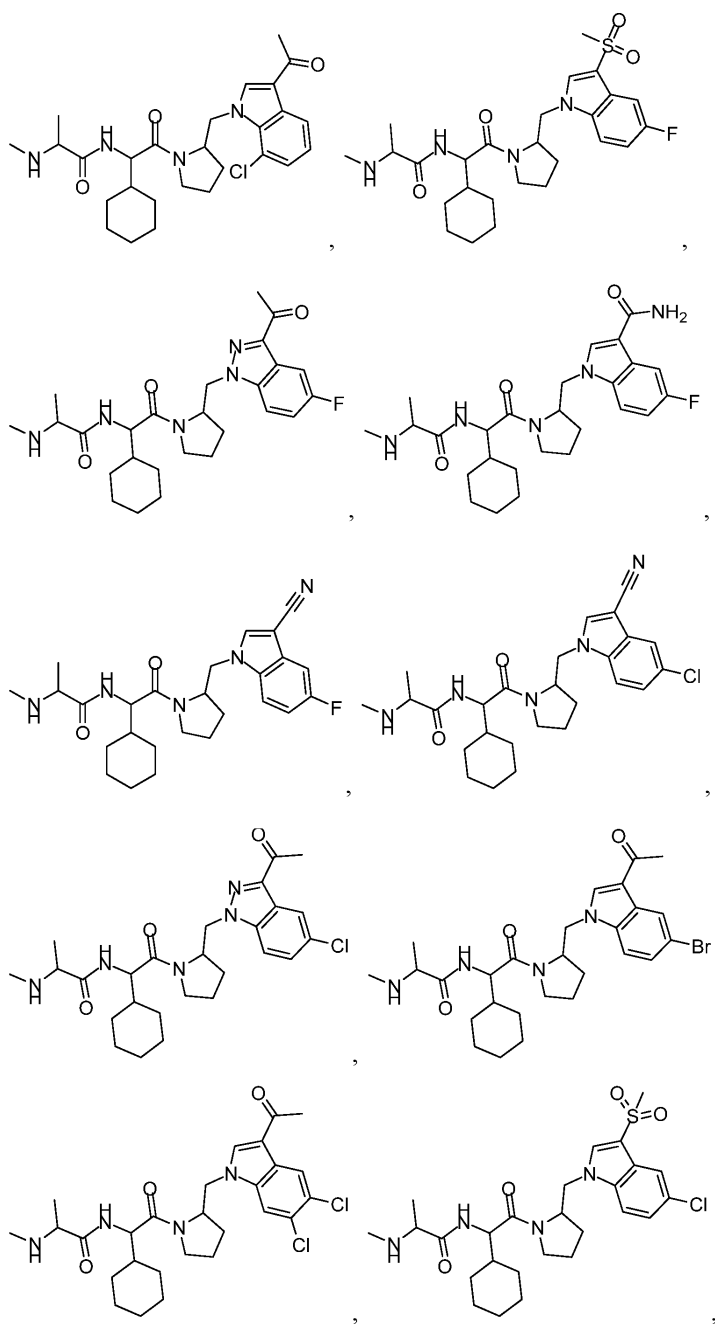
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

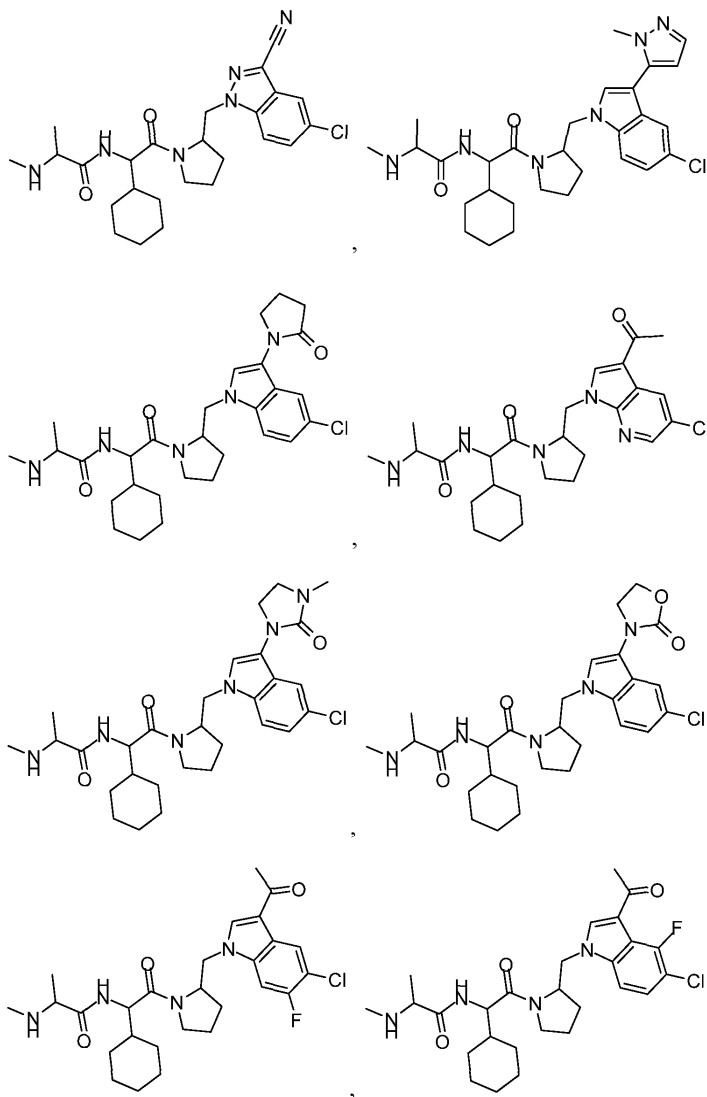


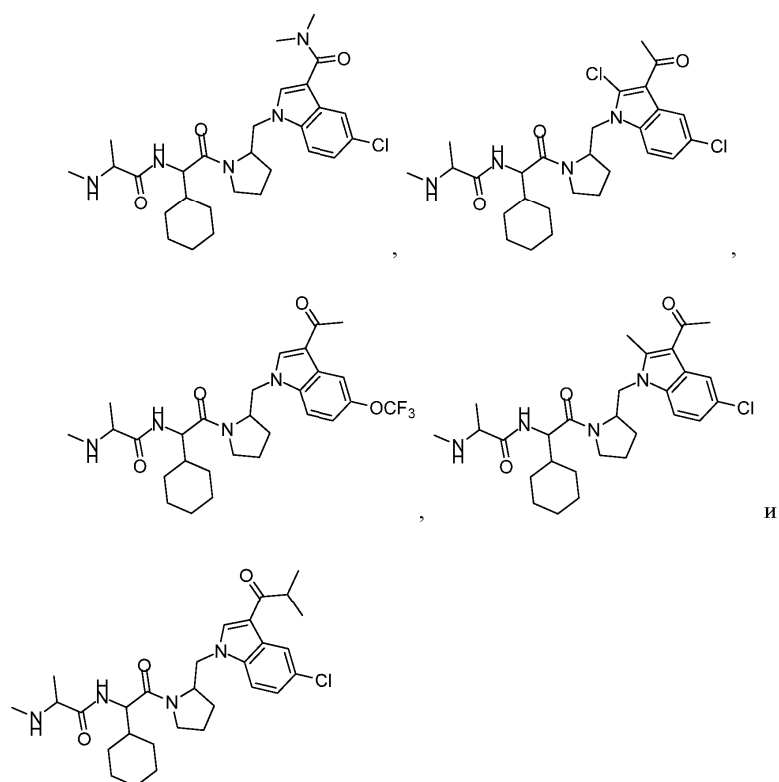
где R_2 , R_3 и R_7 являются такими, как определено в п.1.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

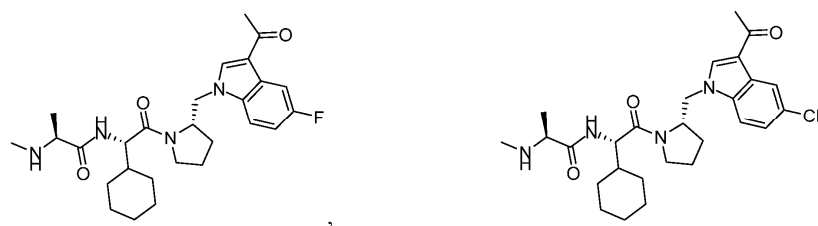


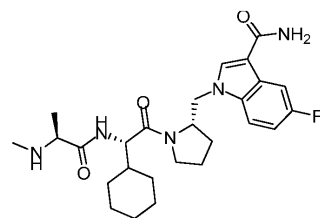
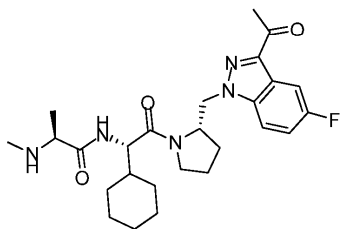
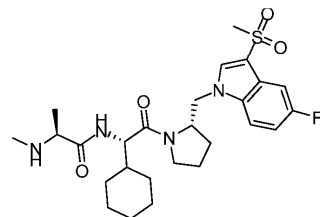
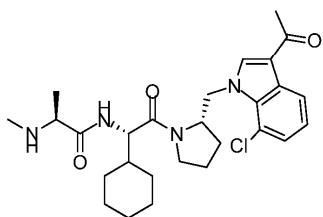
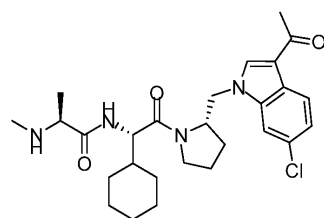
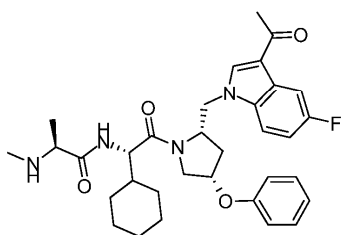
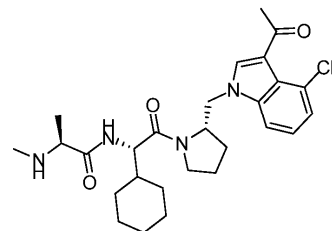
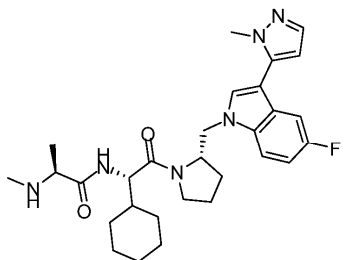
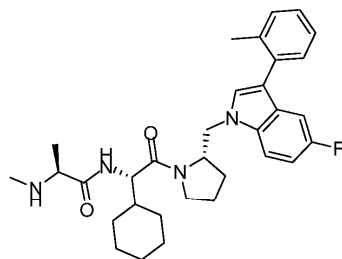
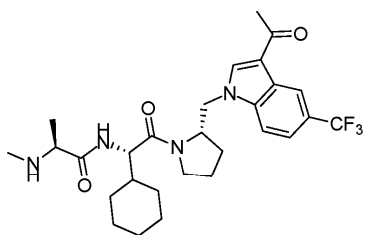


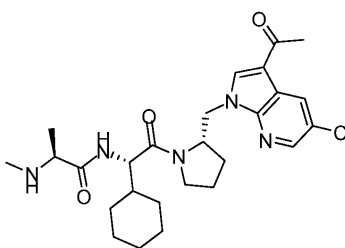
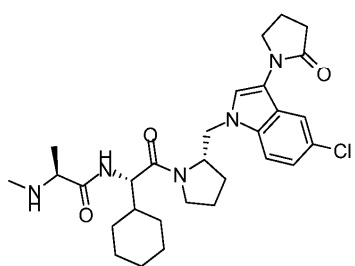
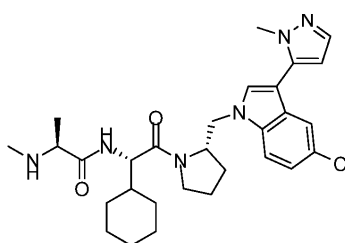
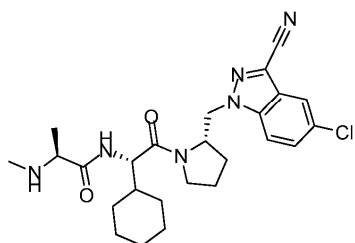
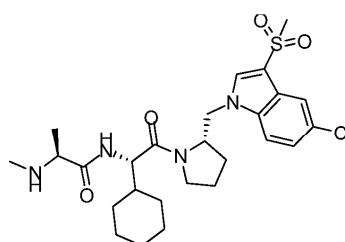
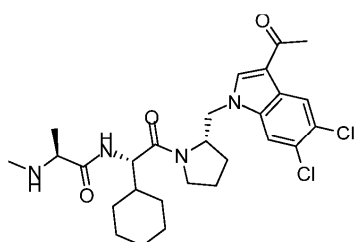
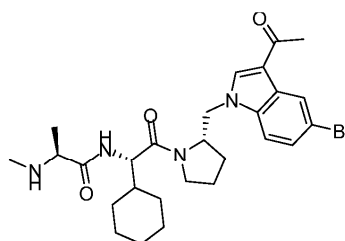
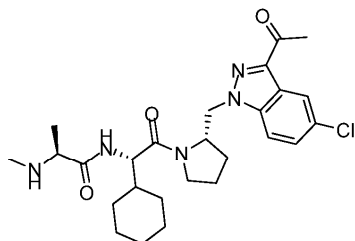
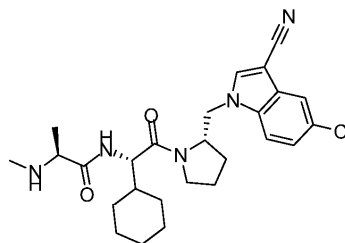
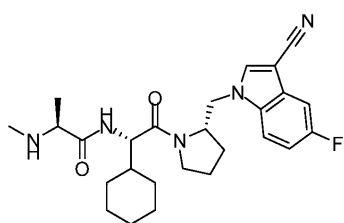


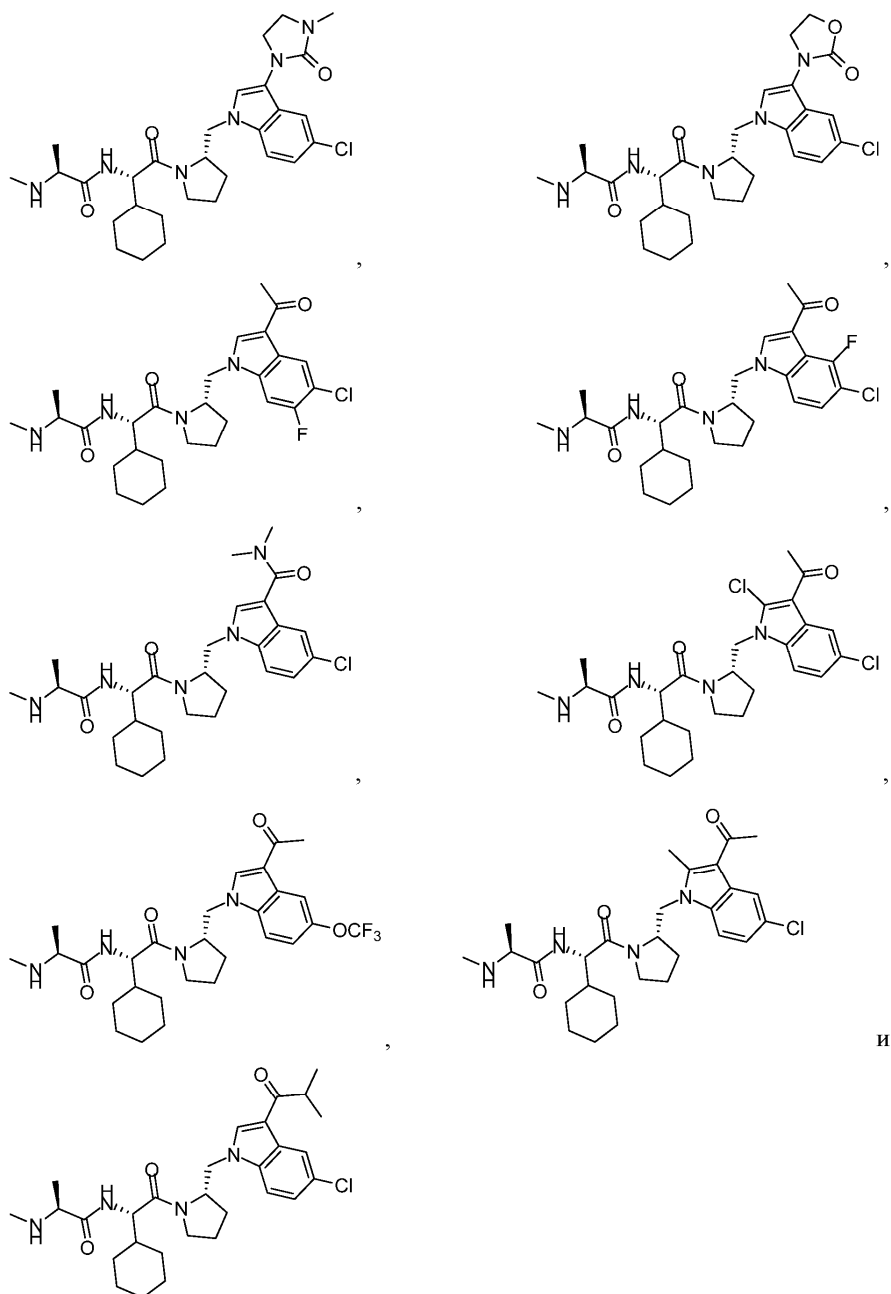


12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из









13. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора IAP.

14. Применение по п.13, где ингибитор IAP представляет собой лекарственное средство для лечения рака.

15. Применение по п.14, где рак представляет собой рак молочной железы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2