

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040849

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.04

(21) Номер заявки
202090294

(22) Дата подачи заявки
2018.07.19

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕЕ АРИЛФОСФОРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ EGFR

(31) 201710592778.X; 201711277584.7;
201810130633.2; 201810355614.X
(32) 2017.07.19; 2017.12.06; 2018.02.08;
2018.04.19

(33) CN

(43) 2020.07.24

(86) PCT/CN2018/096344

(87) WO 2019/015655 2019.01.24

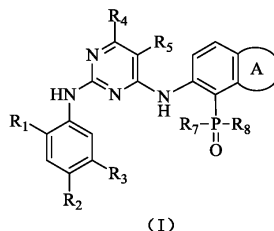
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
У Линюнь, Лю Силэ, Дин Чарлз З.,
Чэнь Шухуэй, Ху Лихун, Чжао Леле,
Пань Вэй, Ху Гопин, Ли Цзянь, Чжао
Нин, Чжао Цзюнь (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-103153064
CN-A-103501612
WO-A1-2013169401
WO-A1-2017086832
WO-A1-2017086829
CN-A-106699810

(57) Раскрыт класс новых кислородсодержащих арилфосфорных соединений, как показано в формуле (I), в качестве ингибитора киназы EGFR и их фармацевтически приемлемых солей.



040849 B1

040849 B1

Данная заявка испрашивает приоритет по следующим заявкам:

CN201710592778.X, дата подачи заявки 19.07.2017;

CN201711277584.7, дата подачи заявки 06.12.2017;

CN201810130633.2, дата подачи заявки 08.02.2018; и

CN201810355614.X, дата подачи заявки 19.04.2018.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к кислородсодержащему арилфосфорному соединению в качестве ингибитора киназы EGFR, и в ней конкретно раскрыты соединение, представленное формулой (I), и его фармацевтически приемлемая соль.

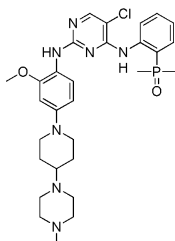
Предпосылки изобретения

Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Ежегодно во всем мире возникает приблизительно 1,6 млн новых случаев заболевания раком легкого, и ежегодно рак легкого приводит к 1,4 млн летальных исходов. Среди них немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет приблизительно 80-85% всех видов рака легкого (10-й форум по раку легкого).

TKI (ингибитор тирозинкиназы) EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в качестве низкомолекулярного ингибитора конкурентно связывается с EGFR посредством эндогенных лигандов и подавляет активацию тирозинкиназы, что приводит к блокированию сигнального пути с участием EGFR и в конечном итоге к получению серии таких биологических эффектов, как подавление пролиферации и метастазирования опухолевых клеток и стимуляция апоптоза опухолевых клеток, и это представляет собой одну из основных мишеней лечения рака легкого.

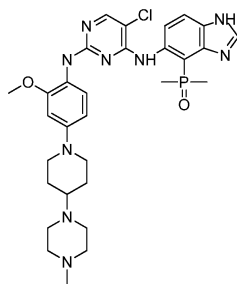
Осимертиниб (AZD9291) представляет собой нацеливающееся на EGFR-TKI лекарственное средство третьего поколения. Поскольку он обладает более высокой чувствительностью в отношении лекарственной устойчивости, обусловленной мутацией T790M, у пациентов также развивается лекарственная устойчивость (Clin Cancer Res; 21 (17), 2015). В 2015 г. был впервые описан анализ лекарственной устойчивости у 15 пациентов с AZD9291 в Nature Medicine, 21, 560-562, 2015, где третья полученная мутация, т. е. мутация C797S EGFR, была одним из основных механизмов, которые приводят к лекарственной устойчивости к осимертинибу, на долю которого приходится приблизительно 40%. В то же время об лекарственной устойчивости к AZD9291 также сообщалось на нескольких конференциях, и на одной из них, 2015 WCLC, Oxnard GR сообщил об анализе лекарственной устойчивости у 67 пациентов, у которых частота C797S составляла приблизительно 22%; на 2017 ASCO, Piotrowska также сообщалось о 23 случаях, и случаи C797S также составляли приблизительно 22%; и на 2017 ASCO, Zhou Caicun et al., сообщали об анализе механизмов лекарственной устойчивости у 99 пациентов, у которых встречаемость C797S составляла приблизительно 22%. Следовательно, большое значение для исследования имеет преодоление устойчивости в отношении AZD9291, связанной с мутацией C797S, и предоставление пациентам более безопасного и более эффективного ингибитора EGFR C797S/T790M четвертого поколения.

В 2016 в "Nature, 534, 129-132, 2016" сообщалось о соединении EA1045, способном преодолевать лекарственную устойчивость к осимертинибу, связанную с C797S. EA1045 принадлежит к аллостерическому ингибитору, который проявляет лучший эффект подавления опухоли в фармакодинамической модели мыши in vivo с мутациями L858R/T790M/C797S в комбинации с таким моноклональным антителом к EGFR, таким как цетуксимаб; но данное соединение не было введено в стадию клинических исследований. В 2017, Nature Communications, 8:14768, 2017 сообщалось, что бригатиниб (AP26113) в комбинации с моноклональным антителом к EGFR (таким как цетуксимаб) может преодолевать лекарственную устойчивость к таргетному лекарственному средству третьего поколения, осимертинибу, которая обусловлена мутацией C797S. Было показано, что как комбинация бригатиниба с панитумумабом, так и цетуксимаб демонстрируют хорошую противоопухолевую эффективность согласно результатам, полученным в фармакодинамической модели мыши PC9 (EGFR-C797S/T790M/del19).



Бригабиниб

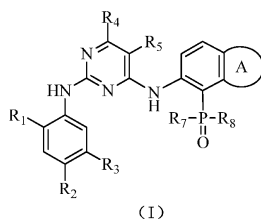
В WO 2012051587A1 раскрыт сравнительный пример 1, но не предоставлены какие-либо данные об его влиянии.



Сравнительный пример 1

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



где

кольцо А выбрано из фенила, тиенила, пиридила, пиазанила, пиразолила, циклопентанонила, циклопентенила, тиазолила, изотиазолила и пирролила, где указанные фенил, тиенил, пиридил, пиазанил, пиразолил, циклопентанонил, циклопентенил, тиазолил, изотиазолил и пирролил необязательно замещены R₆,

R₁ выбран из H, галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где C₁₋₆алкил и C₁₋₆гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

R₂ выбран из H, галогена, CN, OH, NO₂, NH₂, C₃₋₁₂циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные NH₂, C₃₋₁₂пиклоалкил и 3-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

R₃ выбран из H, галогена, C₃₋₆циклоалкилокси, -O(CH₂)_nNR_aR_b, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные C₁₋₆алкил и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

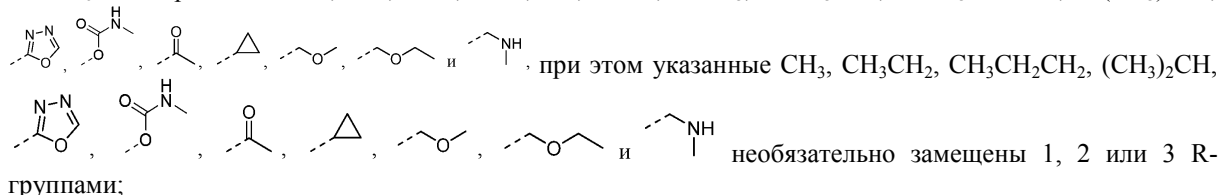
n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из H, C₁₋₅алкила и C₁₋₅гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O-, -S- и -S(=O)₂-, и при этом указанные C₁₋₅алкил и C₁₋₅гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O-, -S- и -S(=O)₂-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

или в качестве альтернативы R_a и R_b связаны вместе с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из -C(=O)N(R)-, N, -O- и -S-;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH,



или в качестве альтернативы R₄ и R₅ связаны вместе с образованием 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома, независимо выбранных из N, S или O, где 5-6-членное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 R-группами;

каждый из R₆ независимо выбран из H, галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₆алкила, =O, =S или C₁₋₆гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-;

каждый из R₇ и R₈ независимо выбран из H или C₁₋₆алкила;

R выбран из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₁₋₆гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, фенил и 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R'-группами;

R' выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃O, CF₃, CHF₂ и CH₂F.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R выбран из F, Cl, Br, I,

CN, OH, NH₂, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃O, (CH₃)₂N, , , , , ,  H

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₁ выбран из H, галогена, C₁-алкила и C₁₋₃гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные C₁-алкил и C₁₋₃гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₁ выбран из H, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃O, CH₃CH₂O, CH₃CH₂CH₂O, (CH₃)₂CHO, где указанные CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃O, CH₃CH₂O, CH₃CH₂CH₂O, (CH₃)₂CHO необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₂ выбран из H, галогена,

CN, OH, NH₂, NO₂, -NHR, -N(R)₂,  и 

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₂ выбран из H, F, Cl, Br,

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₆ выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, NH₂, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃O, =S и =O.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки структурная единица выбрана из

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из вышеуказанных R_a и R_b независимо выбран из H, CH₃, CH₃CH₂,  и  и -S(=O)₂CH₃, где указанные CH₃, CH₃CH₂,  и  и -S(=O)₂CH₃ необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

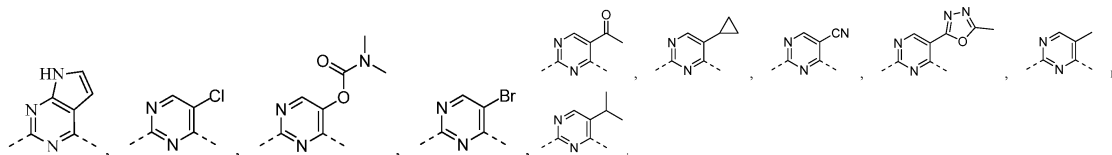
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₃ выбран из H, F, Cl, Br,

CH_3 , CH_3CH_2 , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, , , , , 

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанный R₅ выбран из H, Cl, Br,

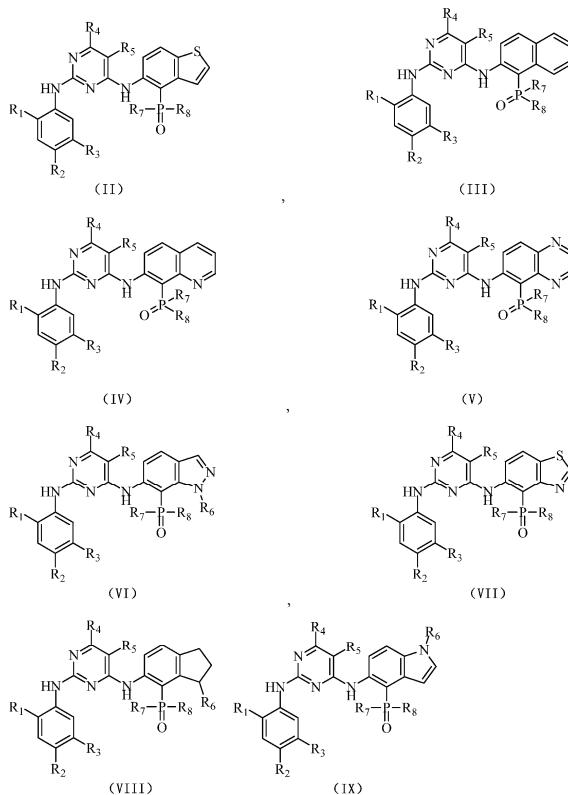
$$\text{CN}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2, (\text{CH}_3)_2\text{CH}, \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---}, \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{N} \text{---}, \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---}, \text{---} \text{C} \text{---}, \text{---} \text{C} \text{---}, \text{---} \text{O} \text{---}, \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OH}, \text{---} \text{NH} \text{---} \text{H}, \text{---} \text{N} \text{---}$$

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки структурная единица  выбрана из



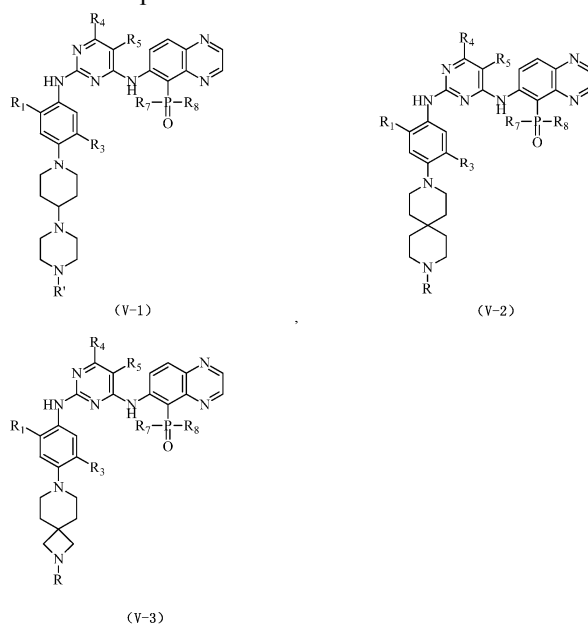
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из вышеуказанных R_7 и R_8 независимо выбран из H или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



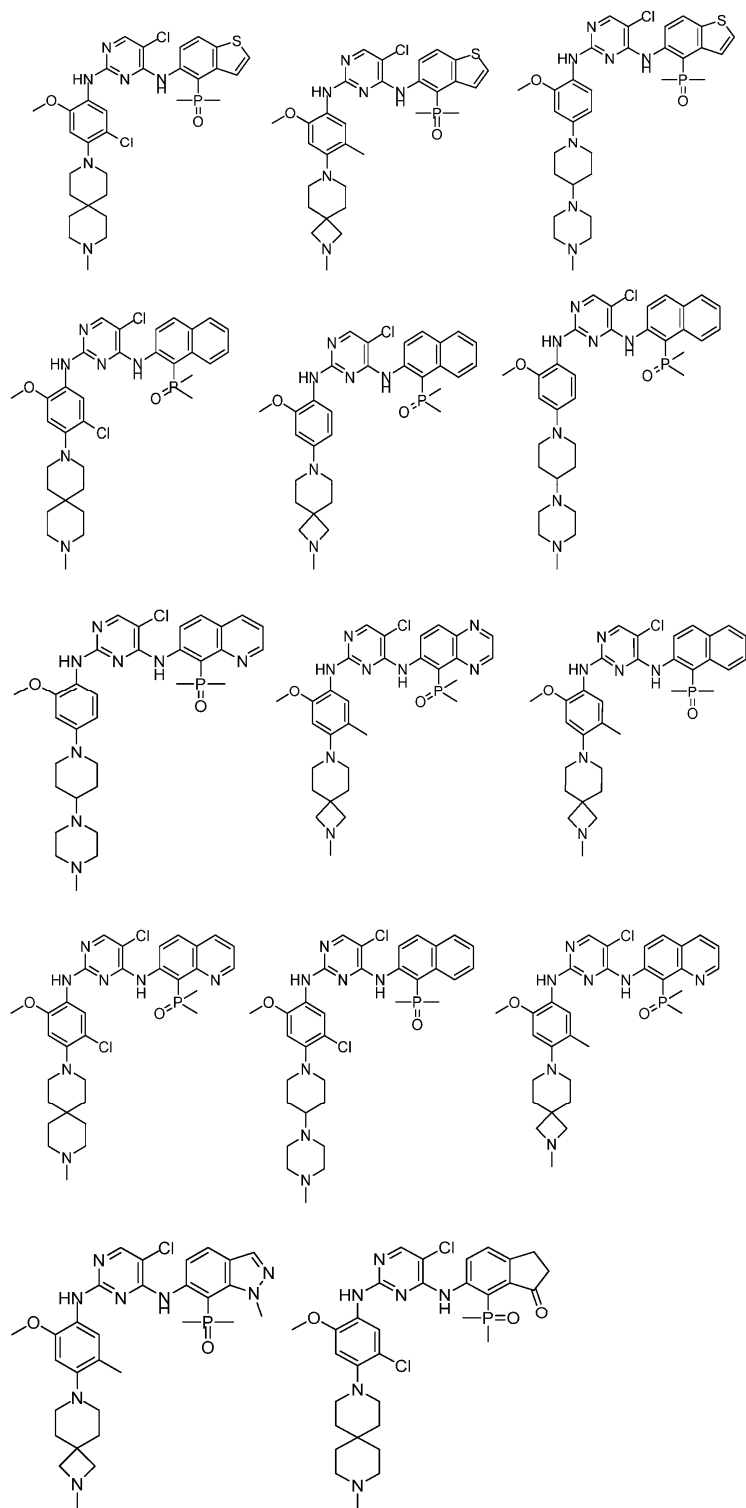
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 определены выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

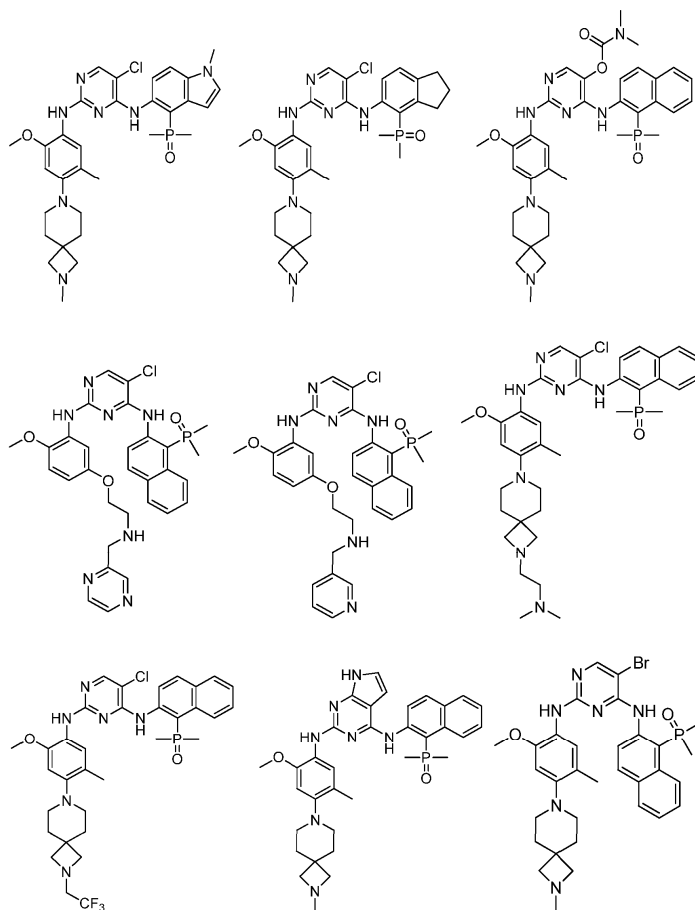


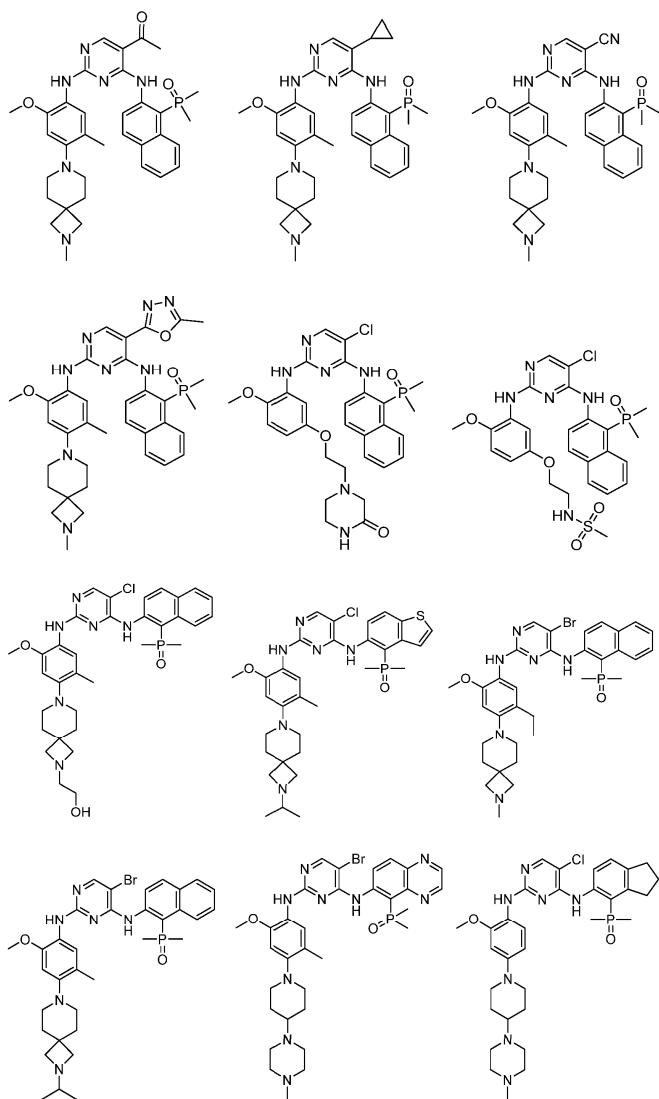
где R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R и R' определены выше.

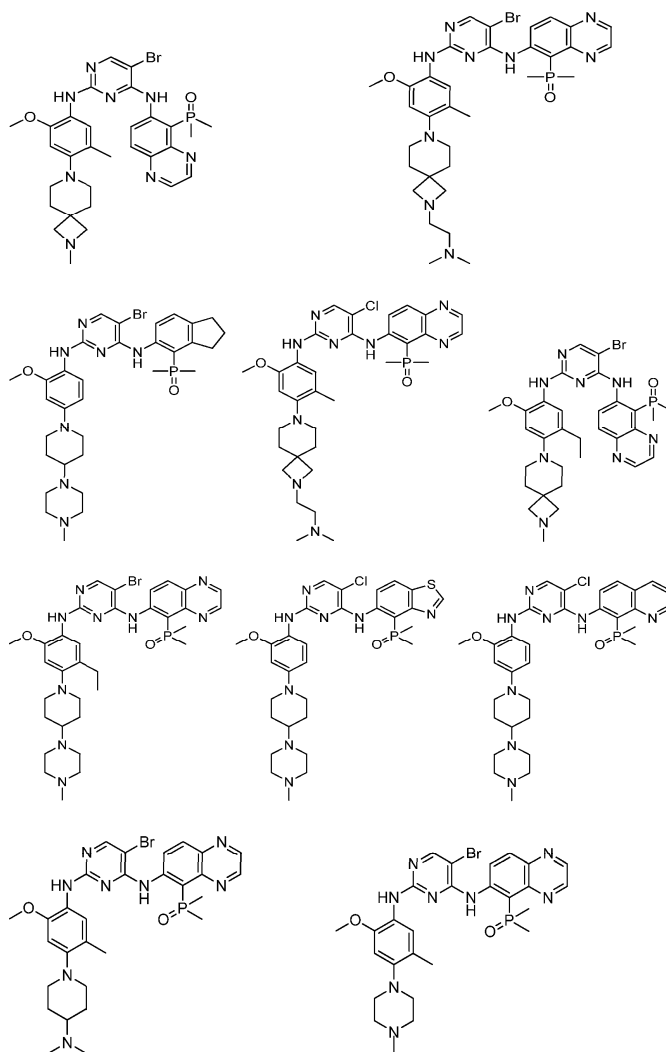
В настоящей заявке также предусмотрены следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли:

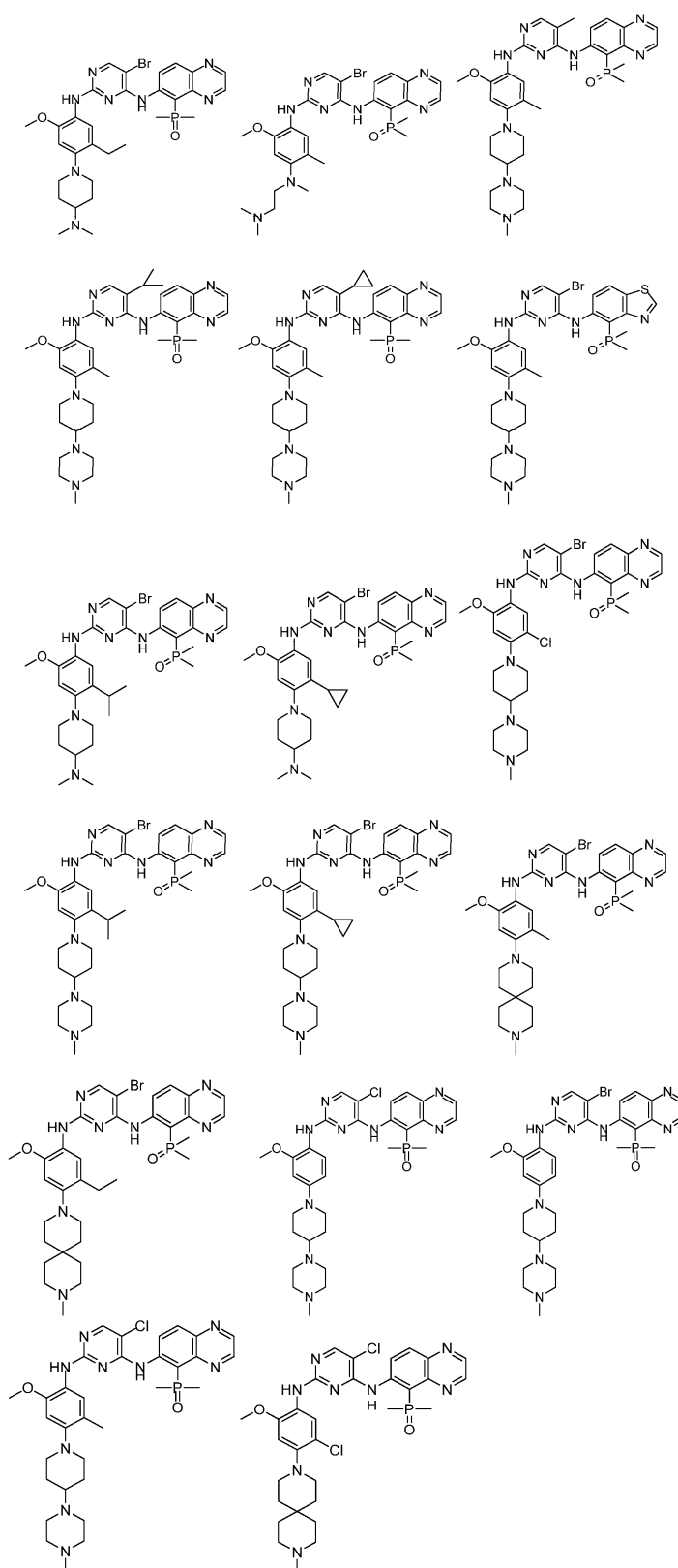


040849









В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции для получения лекарственного препарата для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак легкого.

В настоящем изобретении получены еще другие варианты осуществления из любой комбинации

вышеуказанных переменных.

Технический эффект

Соединения по настоящему изобретению демонстрируют превосходную антипролиферативную активность в отношении клетки EGFR Ba/F₃ с тремя мутациями ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$) и активность фосфорилирования в модели клетки EGFR Ba/F₃ с тремя мутациями ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$).

Соединения по настоящему изобретению проявляют неожиданную подавляющую активность по сравнению со сравнительным примером 1.

Определения и представления

Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение не следует считать неопределенным или неясным в случае отсутствия конкретного определения, а следует понимать в соответствии с его общепринятым значением. Предполагается, что при упоминании в данном документе торгового названия, оно означает соответствующий товар или его активный ингредиент. Термин "фармацевтически приемлемый", применяемый в данном документе, относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах объема тщательной медицинской оценки, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящей заявке, которую получают из соединения, содержащего конкретный заместитель, обнаруженный в настоящей заявке, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Если соединение по настоящей заявке содержит относительно кислотную функциональную группу, его соль присоединения основания можно получить посредством приведения в контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Если соединение по настоящей заявке содержит относительно основную функциональную группу, его соль присоединения кислоты можно получить посредством приведения в контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, соли органических кислот, соли аммония и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Некоторые конкретные соединения по настоящей заявке содержат основные и кислотные функциональные группы, которые можно превратить как в соль присоединения основания, так и в соль присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящей заявкой можно синтезировать из исходного соединения, содержащего кислотный фрагмент или основной фрагмент, с помощью традиционных химических способов. В целом, такую соль получают с помощью осуществления реакции соединения в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. В общем, предпочтительной является безводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

В дополнение к форме соли соединения, представленное в данном документе, также существует в форме пролекарства. Пролекарство соединения, описанного в данном документе, представляет собой соединение, которое легко подвергается химическому изменению при физиологических условиях и превращается в соединение по настоящей заявке. Кроме того, пролекарство можно превратить в соединения по настоящей заявке путем химического или биохимического способа в среде *in vivo*.

Некоторые соединения по настоящей заявке могут находиться в несольватированной или сольватированной форме, в том числе в форме гидрата. В целом, сольватированная форма является эквивалентной несольватированной форме, и обе из них охватываются объемом настоящей заявки.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Все такие соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, включают цис- и транс-изомеры, пары (-) и (+)-энантиомеров, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемические смеси, и другие их смеси, такие как обогащенные энантиомерами или диастереомерами смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящей заявки. Другие асимметричные атомы углерода могут присутствовать в составе заместителей, таких как алкил. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящей заявки.

Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, термин "цис-транс-изомер" или "геометрический изомер" обусловлен неспособностью двойной связи или одинарной связи атомов углерода в кольце свободно вращаться.

Если не указано иное, термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, в которых молекулы имеют два или более хиральных центров и не являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, "(D)" или "(+)" означает вращение вправо, "(L)" или "(-)" означает вращение

влево, "(DL)" или "(±)" означает рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена сплошной клиновидной связью (▲) и пунктирной клиновидной связью (⋯), а относительная конфигурация стереоцентра представлена прямой сплошной связью (—) и прямой пунктирной связью (⋯).

Волнистая линия (~~~~) представляет собой сплошную клиновидную связь (▲) или пунктирную клиновидную связь (⋯) или представляет собой прямую сплошную связь (—) и прямую пунктирную связь (⋯).

В частности, могут быть представлены соединения в соответствии с настоящей заявкой. Если не указано иное, термины "таутомер" или "таутомерная форма" относятся к тому факту, что различные функциональные изомеры находятся в динамическом равновесии при комнатной температуре и могут быть быстро превращены друг в друга. Если таутомеры возможны (например, в растворе), можно достичь химического равновесия таутомеров. Например, протонные таутомеры (также известные как прототипные таутомеры) предусматривают взаимные превращения путем переноса протона, такие как изомеризация кето-енола и изомеризация имин-енамина. Валентный таутомер включает взаимное преобразование некоторых связывающих электронов. Конкретным примером таутомеризации кето-енола является взаимное превращение между двумя таутомерами пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она.

Если не указано иное, термин "обогащенный одним изомером", "обогащенный изомером", "обогащенный одним энантиомером" или "обогащенный энантиомером" относится к тому, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100%, и содержание изомера или энантиомера составляет 60% или больше, или 70% или больше, или 80% или больше, или 90% или больше, или 95% или больше, или 96% или больше, или 97% или больше, или 98% или больше, или 99% или больше, или 99,5% или больше, или 99,6% или больше, или 99,7% или больше, или 99,8% или больше, или 99,9% или больше.

Если не указано иное, термин "избыток изомера" или "избыток энантиомера" относится к разнице между относительными процентными долями двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет 90%, а другого 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ее) составляет 80%.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры, а также D- и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если необходим энантиомер определенного соединения по настоящей заявке, он может быть получен посредством асимметричного синтеза, или посредством дериватизации с помощью хирального вспомогательного средства, где полученную в результате диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых необходимых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), она образует диастереомерную соль с подходящими оптически активными кислотой или основанием, а затем проводят разделение диастереомеров посредством традиционного способа, хорошо известного из уровня техники, с последующим извлечением с получением чистого энантиомера. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров в целом выполняют путем применения хроматографии, в которой используется хиральная неподвижная фаза, и необязательно в комбинации со способом химической дериватизации (например, образование карбаматов из аминов). Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут содержать не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов одного или более атомов, которые образуют соединения. Например, соединение может быть меченным с помощью радиоактивного изотопа, такого как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Любые изменения изотопного состава соединения в соответствии с настоящей заявкой, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящей заявки.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому составу или среденосителю, способным доставлять эффективное количество активного вещества по настоящей заявке без негативного воздействия на биологическую активность активного вещества и не имеющим токсичных побочных эффектов в отношении хозяина или пациента. Иллюстративные носители включают воду, масла, овощи и минералы, основания для крема, основания для лосьона, основания для мази и т. д. Такие основания включают суспензии, реагенты, придающие клейкость, средства, увеличивающие трансдермальное проникновение, и т. д. Их составы хорошо известны специалистам в косметической области или области, связанной с лекарственными средствами для местного применения.

Термин "вспомогательное вещество" в целом означает носитель, разбавитель и/или среду, необходимые для составления эффективной фармацевтической композиции.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" по отношению к лекарственным средствам или фармакологически активным средствам означает достаточное количество лекарственного средства или средства, которое не является токсичным, но может обеспечивать необходимый эффект. В случае лекарственной формы для перорального применения в соответствии с настоящей заявкой "эффективное количество" одного активного вещества в композиции означает количество,

требуемое для достижения необходимого эффекта, если его применяют в комбинации с другим активным веществом в композиции. Определение эффективного количества будет различаться для каждого индивидуума в зависимости от возраста и общего состояния субъекта, а также конкретного активного вещества. Подходящее эффективное количество в каждом случае может быть определено специалистом в данной области техники путем проведения обычного эксперимента.

Термины "активный ингредиент", "терапевтическое средство", "активное вещество" или "активное средство" означают химическое соединение, которое может обеспечивать эффективное лечение целевого нарушения, заболевания или состояния.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанное событие или ситуация могут, но не обязательно, происходить, и описание включает случаи, при которых событие или ситуация происходят, и случаи, при которых событие или ситуация не происходит.

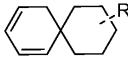
Термин "замещенный" означает, что любые один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем (который может включать тяжелый водород и варианты водорода), при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой кислород (т.е. =O), это означает, что замещены два атома водорода. Замещение кислорода не происходит в 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 до тех пор, пока это достижимо химически.

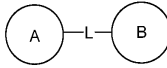
Если любая переменная (например, R) встречается более одного раза в композиции или структуре соединения, ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то данная группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, и R в каждом случае имеет независимый параметр. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов допускается, только если такая комбинация приводит к образованию стабильных соединений.

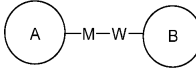
Если число связывающих групп равняется 0, как, например, $-(CRR)_0-$, это означает, что связывающая группа представляет собой одинарную связь.

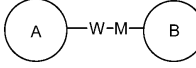
Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, связанные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, структура A-L-Z на самом деле представляет собой A-Z.

Если заместитель свободный, это означает, что заместителя не существует. Например, если X является свободным в A-X, структура на самом деле представляет собой A. Если заместитель может быть связан с более чем одним атомом на кольце, заместитель может быть связан с любым атомом на кольце.

Например, структурная единица  или  означает, что заместитель R может находиться в любом положении на циклогексиле или циклогексадиене. Если для указанных заместителей не определено, какой атом присоединен к замещенной группе, такой заместитель может быть связан посредством любого из его атомов, например, пиридил в качестве заместителя может быть связан с замещенной группой посредством любого одного из атомов углерода на пиридиновом кольце. Если счетная связывающая группа не определяет направление для связывания, при этом направление для связывания

является произвольным. Например, связывающая группа L в  является -M-W-, тогда -M-

W- может связать кольцо A и кольцо B с образованием  в направлении, аналогичном

порядку прочтения слева направо, и обеспечить образование  в направлении, противоположном порядку прочтения слева направо. Комбинации связывающих групп, заместителей и/или их вариантов допускаются, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Если не указано иное, термин "гетеро" относится к гетероатому или гетероатомной группе (т.е. атомной группе, содержащей гетероатом), включающим атом, отличный от углерода (C) и водорода (H), и атомной группе, содержащей такие гетероатомы, включая, например, кислород (O), азот (N), серу (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 -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- или -S(=O)N(H)-, каждый из которых необязательно замещен.

Если не указано иное, "кольцо" относится к замещенным или незамещенным циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Так называемое кольцо включает одиночное кольцо, бициклическое кольцо, спиральное кольцо, сочлененное кольцо или мостиковое кольцо. Число атомов на кольце обычно определяется как число членов кольца. Например, "5-7-членное кольцо" означает, что на кольце расположены 5-7 атомов. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Таким образом, "5-7-членное кольцо" включает, например, фенил, пиридин и пиперидинил; с другой стороны, термин "5-7-членное

гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но за исключением фенила. Термин "кольцо" также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, где каждое "кольцо" независимо соответствует вышеуказанному определению.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероциклид" относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему гетероатом или гетероатомную группу, которая может быть насыщенной, частично ненасыщенной или ненасыщенной (ароматической) и может содержать атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома кольца, независимо выбранных из N, O и S, где любой из вышеуказанных гетероциклов может быть сочленен с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, уже определенный в данном документе). Гетероцикл может быть присоединен к боковым группам любого гетероатома или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если полученное соединение является стабильным, гетероциклы, описанные в данном документе, могут подвергаться замещению в положении углерода или азота. Атом азота на гетероцикле необязательно кватернизирован. В предпочтительном варианте осуществления, когда общее число атомов S и O в гетероцикле составляет более 1, при этом гетероатомы не являются смежными друг с другом. В другом предпочтительном варианте осуществления общее число атомов S и O гетероцикла составляет не более 1. Термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил", применяемый в данном документе, относится к стабильному 5-, 6- или 7-членному моноциклическому или бициклическому или 7-, 8-, 9- или 10-членному бициклическому гетероциклическому ароматическому кольцу, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома кольца, независимо выбранных 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, уже определенные в данном документе). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Стоит отметить, что общее число атомов S и O ароматического гетероцикла составляет не более 1. Мостиковое кольцо также включено в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо формируется, когда один или несколько атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительно мостиковое кольцо включает без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну углерод-азотную группу. Стоит отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В мостиковом кольце заместитель на кольце может также присутствовать на мостике. Примеры гетероциклических соединений включают без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиолфуранил, бензотиолфенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карбазолинил, хроманил, бензопиран, циннолинил декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуранил, фурил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индолнил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, бензоксантинил, фенолоксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидинонил, 4-пиперидинонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-типдiazинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолилтиофенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазилил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и ксантенил. Также включены соединения с сочлененным кольцом и спирокольцом.

Если не указано иное, термин "гидрокарбил" или его гипонимы (например, алкил, алкенил, алкинил, арил и т.д.), самостоятельно или как часть другого заместителя, относится к углеводородному радикалу с прямой, разветвленной цепью или циклическому углеводородному радикалу или их комбинации, он может быть полностью насыщенным (например, алкил), моно- или полиненасыщенным (например, алкенил, алкинил и арил), может быть моно- или полизамещенным, а может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или поливалентным (например, метенил), может включать двухвалентную или поливалентную группу, содержать указанное число атомов углерода (например, C₁-C₁₂ представляет 1-12 атомов углерода, C₁₋₁₂ выбраны из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂; C₃₋₁₂ выбраны из C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂). "Гидрокарбил" включает без ограничения алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил, алифатический гидрокарбил включает линейный и циклический гидрокарбил, конкретно включает без ограничения алкил, алкенил и алкинил, а ароматический гидрокарбил включает без ограничения 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как фенил, нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления, термин "гидрокарбил" означает прямую

или разветвленную группу или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать двухвалентный или поливалентный радикал. Примеры насыщенного радикала гидрокарбила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, изобутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и гомолог или изомер н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и т.п. Ненасыщенная гидрокарбиловая группа содержит одну или более двойных или тройных связей, и ее примеры включают без ограничения винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1-й 3-пропинил, 3-бутинил и более высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его гипонимы (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил и т.д.), самостоятельно или в комбинации с другим термином, обозначает стабильный прямой, разветвленный или циклический углеводородный радикал или его любую комбинацию, которые содержат указанное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом.

Если не указано иное, термин "гетероалкил", самостоятельно или в комбинации с другим термином, обозначает стабильный углеводородный радикал с прямой цепью, разветвленный радикал или его комбинацию, содержащие указанное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В конкретном варианте осуществления гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а гетероатом азота необязательно кватернизирован. Гетероатом или гетероатомная группа могут быть расположены в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, где гидрокарбил присоединен к остальной части молекулы. Но термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) относятся к общепринятому выражению, которое обозначает алкил, который присоединен к остальной части молекулы посредством атома кислорода, amino или атома серы соответственно. Примеры "гетероалкила" включают без ограничения $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$. Не более двух гетероатомов могут быть непрерывными, например, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$.

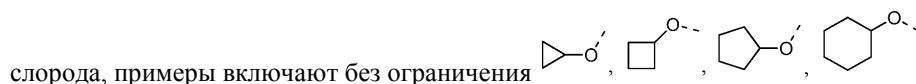
Если не указано иное, термин "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или его гипонимы (такие как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.д.), самостоятельно или в комбинации с другими терминами, представляет собой циклизированный "гидрокарбил" или "гетерогидрокарбил" соответственно. Кроме того, в случае гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (например, гетероалкила или гетероциклоалкила) гетероатом может занимать положение, где гетероциклическое кольцо присоединено к остальной части молекулы. Примеры циклогидрокарбила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин "алкил" относится к прямой или разветвленной насыщенной углеводородной группе, которая может быть моно- (например, $-\text{CH}_2\text{F}$) или полизамещенной (например, $-\text{CF}_3$) и может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или поливалентной (например, метенил). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как, н-пропил и изопропил), бутил (такой как н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как н-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Если не указано иное, "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей в любом положении цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной. Примеры алкенила включают винил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил и т.п. Термин "алкенилокси" относится к алкенильной группе, каждая из которых присоединена к остальной части молекулы посредством атома кислорода, примеры включают без ограничения $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHO}-$.

Если не указано иное, "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной. Примеры алкинила включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п.

Если не указано иное, "циклоалкил" включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, и при этом любой атом углерода является насыщенным, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры такого циклоалкила включают без ограничения циклопропил, норборнанил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодеканил и т.п. Однако термин "циклоалкилокси" относится к циклоалкильной группе, каждая из которых присоединена к остальной части молекулы посредством атома ки-



Если не указано иное, "циклоалкинил" включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или более ненасыщенных углерод-углеродных двойных связей в любом положении кольца, который может быть монозамещенным или полизамещенным и быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры такого циклоалкинила включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Если не указано иное, "циклоалкинил" включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении кольца, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным.

Если не указано иное, термин "галоген" или "галогено", самостоятельно или как часть другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, предполагается, что термин "галогеналкил" включает как моногалогеналкил, так и полигалогеналкил. Например, предполагается, что термин "галоген(C₁-C₄)алкил" включает без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Если не указано иное, примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

"Алкокси" представляет собой любой алкил, определенный выше, содержащий указанное число атомов углерода, присоединенных посредством кислородного мостика. Если не указано иное, C₁₋₆алкокси включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆алкокси. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси и S-пентилокси.

Если не указано иное, термин "арил" относится к полиненасыщенному ароматическому заместителю, который может быть моно- или полизамещенным, может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным, может представлять собой одиночное кольцо или множество колец (например, 1-3 кольца; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые сочленены вместе или ковалентно связаны.

Если не указано иное, термин "гетероарил" относится к арилу (или кольцу), содержащему от одного до четырех гетероатомов. В иллюстративном примере гетероатом выбран из B, N, O и S, где атомы азота и серы обязательно окислены, и атом азота обязательно кватернизирован. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, фенил-оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуридил, бензимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолинил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-бензотиазолил, пуридил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолинил, 5-изохинолинил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолинил. Заместитель любой из вышеуказанных арильной или гетероарильной кольцевых систем выбран из приемлемых заместителей, описанных ниже.

Если не указано иное, в комбинации с другими терминами (такими как арилокси, арилтио, аралкил) арил включает арильное и гетероарильное кольца, определенные выше. Таким образом, предполагается, что термин "аралкил" включает группы (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т.д.), где арил присоединен к алкилу, включая алкил, где атом углерода (например, метилен) был заменен на атом, такой как кислород, например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которые могут быть заменены другой функциональной группой или атомом посредством реакции замещения (например, реакции аффинного замещения). Например, иллюстративные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и йод; сульфонат, такой как мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонат и т. п.; ацилокси, такой как ацетокси, трифторацетокси и т. п.

Термин "защитная группа" включает без ограничения "защитную группу для аминогруппы", "защитную группу для гидроксигруппы" или "защитную группу для тиольной группы". Термин "защитная группа для аминогруппы" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций в положении азота в аминогруппе. Иллюстративные защитные группы для аминогруппы включают без ограничения формил; ацил, такой как алканойл (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т. д. Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций гидроксильных групп. Иллюстративные

защитные группы для гидроксигрупп включают без ограничения алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканойл (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т. д.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой можно получать с помощью разнообразных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, в том числе с помощью следующих приведенных в качестве примера вариантов осуществления, вариантов осуществления, образованных посредством их объединения с другими химическими способами синтеза, и эквивалентных альтернатив, известных специалисту в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры настоящего изобретения.

Растворители, применяемые в настоящей заявке, являются коммерчески доступными. В настоящей заявке используются следующие сокращения:

водн. обозначает водный;
экв. обозначает эквивалент;
CDI обозначает карбонилдиимидазол;
DCM обозначает дихлорметан;
PE обозначает петролейный эфир;
DMF обозначает N,N-диметилформамид;
DMSO обозначает диметилсульфоксид;
EtOAc обозначает этилацетат;
EtOH обозначает этанол;
MeOH обозначает метанол;
BOC обозначает трет-бутилкарбонил, который представляет собой защитную группу для аминокислот;

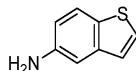
HOAc обозначает уксусную кислоту;
Na(OAc)₃BH обозначает ацетат борогидрида натрия;
THF обозначает тетрагидрофуран;
Boc₂O обозначает ди-трет-бутилдикарбонат;
TFA обозначает трифторуксусную кислоту;
Cu(acac)₂ обозначает ацетилацетонат меди;
DIEA обозначает диизопропилэтиламин;
Xantphos обозначает 9,9-диметил-4,5-бисдифенилфосфеноксентен;
Pd(OAc)₂ обозначает ацетат палладия;
Pd(dppf)Cl₂ обозначает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид;
K₃PO₄ обозначает фосфат калия;
K₂CO₃ обозначает карбонат калия;
NaHCO₃ представляет собой гидрокарбонат натрия;
Na₂CO₃ обозначает карбонат натрия;
HCl обозначает хлорид водорода;
Pd/C обозначает палладий на угле;
ICl обозначает хлористый йод;
NaNH обозначает гидрид натрия;
DMAP обозначает 4-диметиламинопиридин;
DIPEA/DIEA обозначает N,N-диизопропилэтиламин;
DPPF обозначает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
DCE обозначает 1,2-дихлорэтан;
DME обозначает диметоксиэтан.

Соединения называли вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений применяли их названия из каталога поставщиков.

Подробное описание

Заявка подробно описана ниже с помощью следующих примеров, но не означает каких-либо неблагоприятных ограничений заявки. Настоящая заявка была определена в данном документе, где раскрыты конкретные варианты осуществления настоящей заявки. Различные вариации и модификации будут внесены в варианты осуществления настоящей заявки без отступления от сущности и объема настоящей заявки, которые будут очевидны для специалиста в данной области техники.

Пример 1. Соединение 1A

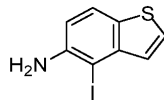


В защитной атмосфере газообразного азота 5-бромбензотиофен (10 г, 46,93 ммоль), K₃PO₄ (9,96 г, 46,93 ммоль) и Cu(acac)₂ (644 мг, 1,16 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в растворе DMF в жидком аммиаке (2 М, 50 мл). Обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе в реакторе высокого давления при

100°C в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1A.

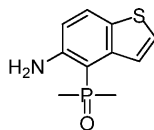
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,65 (d, J =8,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J =5,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J =5,3 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,79 (dd, J =1,8, 8,5 Гц, 1H), 3,67 (br s, 2H).

Соединение 1B:



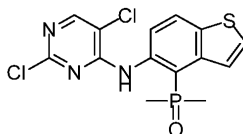
Соединение 1A (3,8 г, 25,47 ммоль) и NaHCO_3 (4,28 г, 50,93 ммоль) растворяли в 50 мл DCM, а затем добавляли по каплям хлористый йод (4,96 г, 30,56 ммоль, 1,56 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 100 мл DCM и промывали соответственно водой и насыщенным соевым раствором. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 1B.

Соединение 1C:



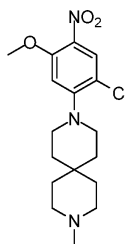
Соединение 1B (0,6 г, 2,18 ммоль), диметилфосфинноксид (364,76 мг, 3,27 ммоль), Xantphos (126,19 мг, 218,10 мкмоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (48,96 мг, 218,10 мкмоль) и K_3PO_4 (694,41 мг, 3,27 ммоль) растворяли в 10 мл DMF и 2 мл H_2O и проводили реакцию при 120°C в защитной атмосфере газообразного азота в течение 24 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1C.

Соединение 1D:



Соединение 1C (0,3 г, 1,33 ммоль) растворяли в 5 мл EtOH и к полученному добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (488,59 мг, 2,66 ммоль, 303,47 мкл) и DIEA (688,54 мг, 5,33 ммоль, 927,95 мкл). Реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в защитной атмосфере газообразного азота в течение 24 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1D.

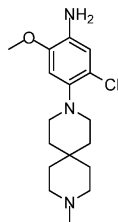
Соединение 1E:



Соединения 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспиро[5.5]ундекана растворяли в 30 мл DMF, а затем добавляли K_2CO_3 (5,04 г, 36,48 ммоль). Реакцию проводили при 60°C в защитной атмосфере газообразного азота в течение 8 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1E.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,05 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,71-1,67 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 4H).

Соединение 1F:

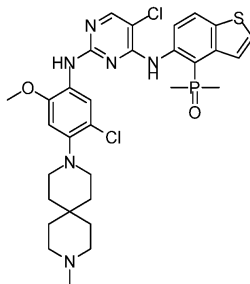


Соединение 1E (3,1 г, 8,76 ммоль) растворяли в 30 мл EtOH и добавляли порошок железа (2,94 г,

52,57 ммоль) и водный раствор хлорида аммония (4,69 г хлорида аммония, растворенного в 10 мл воды). Реакцию проводили при 90°C в течение 2 ч в защитной атмосфере газообразного азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =6,71 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,73 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

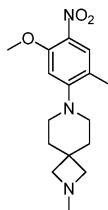
Соединение 1:



Соединение 1D (100 мг, 268,67 мкмоль) и соединение 1F (87,01 мг, 268,67 мкмоль) растворяли в 4 мл трет-бутанола и добавляли метилсульфоновую кислоту (103,28 мг, 1,07 ммоль, 76,50 мкл). Реакцию проводили при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, доводили до значения pH, составляющего приблизительно 9, с помощью насыщенного NaHCO_3 и экстрагировали три раза с помощью DCM. Органические фазы собирали, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 1 (40,16 мг, 63,98 мкмоль).

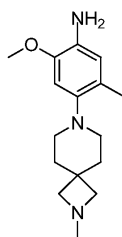
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ =8,54 (br s, 1H), 8,17 (d, J =9,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J =5,6 Гц, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30-3,16 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,83 (br s, 3H), 1,73 (br s, 4H).

Пример 2. Соединение 2A



Кроме раздельной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспиرو[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола и 2-метил-2,7-дизаспиро[3.5]нонана, соединение 2A получали в соответствии со способом получения соединения 1E.

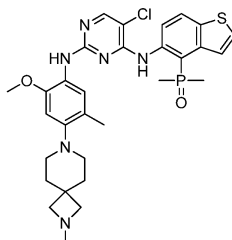
Соединение 2B:



Кроме замены соединения 1E соединением 2A, соединение 2B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =6,57 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,37 (s, 4H), 2,78-2,69 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 3H), 2,19 (d, J =15,8 Гц, 3H), 1,97-1,89 (m, 4H).

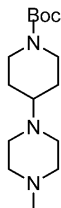
Соединение 2:



Кроме замены соединения 1F соединением 2B, соединение 2 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

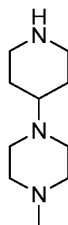
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,54$ (br s, 1H), 8,17 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30-3,16 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,83 (brs, 3H), 1,73 (br s, 4H).

Пример 3. Соединение 3А



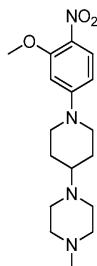
Соединения трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 100,38 ммоль) и 1-метилпиперазина (12,06 г, 120,45 ммоль, 13,36 мл) растворяли в 200 мл этанола и добавляли AcOH (6,03 г, 100,38 ммоль, 5,74 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (42,55 г, 200,76 ммоль). Реакцию проводили при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию гасили с помощью добавления метанола (10 мл) и воды (10 мл), а затем экстрагировали с помощью этилацетата (500 мл). Органическую фазу собирали, высушивали и концентрировали с получением соединения 3А.

Соединение 3В:



Соединение 3А (16 г, 56,46 ммоль) растворяли в HCl/MeOH (50 мл, 4 М) и обеспечивали протекание реакции при 0°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением соединения 3В.

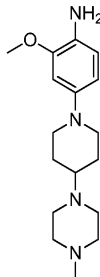
Соединение 3С:



Кроме отдельной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диазапиро[5.5]ундекана соединениями 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола и 1-метил-4-(4-пиперидинил)пиперазина, соединение 3С получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,02$ -7,88 (m, 1H), 6,40 (dd, $J=2,5$, 9,5 Гц, 1H), 6,29 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,99-3,84 (m, 5H), 3,26-2,86 (m, 4H), 2,65-2,41 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,59 (dq, $J=4,0$, 12,0 Гц, 2H).

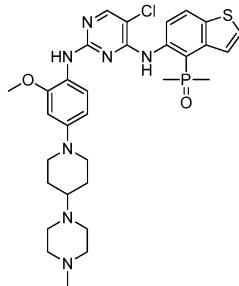
Соединение 3D:



Кроме замены соединения 1Е соединением 3С, соединение 3D получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6,56$ (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J=2,4$, 8,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,45 (br d, $J=12,2$ Гц, 3H), 2,75-2,47 (m, 7H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,31-2,20 (m, 5H), 1,85 (br d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,64 (dq, $J=3,8$, 12,0 Гц, 2H).

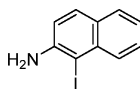
Соединение 3:



Кроме замены соединения 1F соединением 3D, соединение 3 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,14 (d, J =8,8 Гц, 1H), 8,04-7,87 (m, 4H), 7,36 (br d, J =8,6 Гц, 1H), 6,59 (d, J =2,2 Гц, 1H), 5,98 (br d, J =8,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,57 (m, 3H), 2,96-2,56 (m, 10H), 2,47 (s, 4H), 2,02 (br d, J =12,5 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 2H).

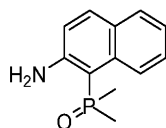
Пример 4. Соединение 4A



В защитной атмосфере газообразного азота нафталин-2-амин (4 г, 27,94 ммоль) растворяли в перемешанном растворе 120 мл DCM и 40 мл MeOH и добавляли бензилтриметиламмония дихлорйодид (9,72 г, 27,94 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия и органическую фазу собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 4A.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,00 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, J =8,3, 17,6 Гц, 2H), 7,54 (ddd, J =1,2, 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,99 (d, J =8,8 Гц, 1H), 4,47 (br s, 2H).

Соединение 4B:

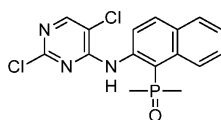


Кроме замены соединения 1B соединением 4A, соединение 4B получали в соответствии со способом получения соединения 1C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,66 (d, J =8,8 Гц, 2H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,76 (dd, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 6,51 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01 (s, 2H);

LC-MS (ESI): масса/заряд: 220,1 $[\text{M}+1]$.

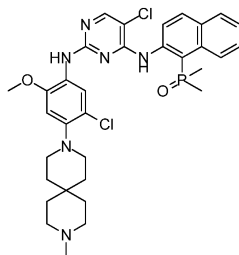
Соединение 4C:



Кроме замены соединения 1C соединением 4B, соединение 4C получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =13,05 (s, 1H), 8,62 (dd, J =4,0, 9,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, J =9,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J =7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J =7,2, 7,2 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

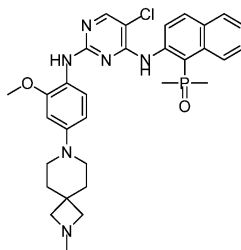
Соединение 4:



Кроме замены соединения 1D соединением 4C, соединение 4 получали в соответствии со способом получения соединения 1. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ =8,45 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J =9,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,63 (ddd, J =1,2, 7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,53 (dd, J =7,2, 7,2 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

1H), 6,75 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,32-3,12 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,49 (m, 8H); LC-MS (ESI): масса/заряд: 653,0 [M+1].

Пример 5. Соединение 5

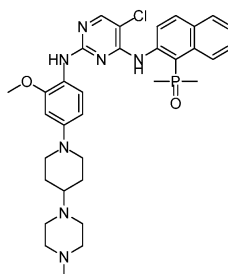


Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 4C и 2B, соединение 5 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,56 (br s, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 6,62 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 4H);

LCMS (ESI): масса/заряд: 591,1 [M+1].

Пример 6. Соединение 6

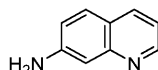


Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 4C и 3D, соединение 6 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,54 (br s, 1H), 8,30-8,22 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 6,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (d, J=12,4 Гц, 2H), 2,79 (br s, 6H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H);

LCMS (ESI): масса/заряд: 634,1 [M+1].

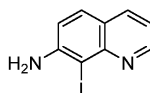
Пример 7. Соединение 7A



Растворяли 7-нитрохинолин (7 г, 40,19 ммоль) в 120 мл метанола и добавляли Pd/C (10%, 1 г) в атмосфере азота. После продувки водородом 3 раза реакционный раствор перемешивали при 20°C в атмосфере водорода в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 7A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,75 (dd, J=1,8, 4,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=4,4, 8,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=2,3, 8,5 Гц, 1H), 3,98 (br s, 2H).

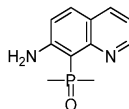
Соединение 7B



Соединение 7A (2,5 г, 17,34 ммоль) растворяли в 75 мл AcOH и ICl (3,10 г, 19,07 ммоль, 973,85 мкл) растворяли в 25 мл уксусной кислоты, которую добавляли по каплям к реакционному раствору. Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор подвергали ротационному выпариванию с удалением уксусной кислоты и остаток экстрагировали с помощью этилацетата и разбавляли, а затем промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу собирали, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 7B.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,88 (dd, J=1,5, 4,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=4,3, 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,10-4,63 (m, 2H).

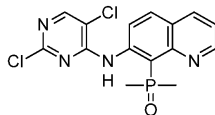
Соединение 7C



Кроме замены соединения 1B соединением 7B, соединение 7C получали в соответствии со способом получения соединения 1C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,63 (dd, J =1,8, 4,3 Гц, 1H), 7,88 (td, J =1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J =9,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J =4,4, 8,1 Гц, 1H), 6,80 (dd, J =3,9, 8,8 Гц, 1H), 6,73-6,23 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

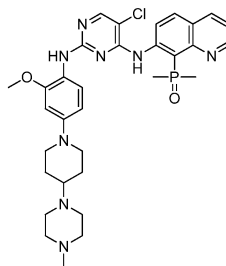
Соединение 7D



Кроме замены соединения 1C соединением 7C, соединение 7D получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =13,31 (s, 1H), 8,93 (dd, J =3,9, 9,2 Гц, 1H), 8,82 (dd, J =1,8, 4,3 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J =8,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J =9,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, J =4,3, 8,3 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

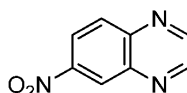
Соединение 7



Кроме замены соединения 3D соединением 7D, соединение 7 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,92-8,79 (m, 2H), 8,50 (br s, 1H), 8,23 (br d, J =8,3 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J =9,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J =8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J =4,3, 8,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J =2,4 Гц, 1H), 6,53 (dd, J =2,4, 8,8 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (br d, J =12,2 Гц, 2H), 2,99-2,65 (m, 10H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (br d, J =12,5 Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H).

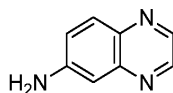
Пример 8. Соединение 8A



Растворяли 4-нитробензол-1,2-диамин (10 г, 65,30 ммоль) в 100 мл этанола и добавляли глиоксаль (4,55 г, 78,36 ммоль, 4,10 мл) с перемешиванием при 80°C в течение 15 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения 10A.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =9,18 (s, 2H), 8,93 (d, J =2,4 Гц, 1H), 8,58 (dd, J =2,4, 9,2 Гц, 1H), 8,36 (d, J =9,2 Гц, 1H); LC-MS (ESI): масса/заряд: 176,1 [M+1].

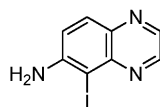
Соединение 8B



Кроме замены соединения 1E соединением 8A, соединение 8B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,60 (d, J =1,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J =1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J =9,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J =2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J =2,4 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 146,2 [M+1].

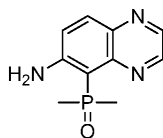
Соединение 8C



Кроме замены соединения 7A соединением 8B, соединение 8C получали в соответствии со способом получения соединения 7B.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,76 (d, J =1,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J =1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J =9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J =9,2 Гц, 1H), 6,38 (br s, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 271,9 [M+1].

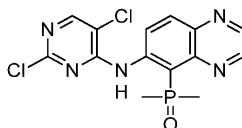
Соединение 8D



Кроме замены соединения 1B соединением 8C, соединение 8D получали в соответствии со способом получения соединения 1C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =8,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,38 (br s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 222,1 [M+1].

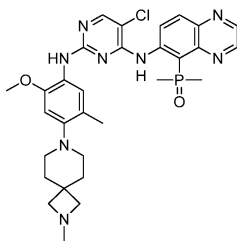
Соединение 8E



Кроме замены соединения 1C соединением 8D, соединение 8E получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =13,20 (s, 1H), 9,12 (dd, J=4,0, 9,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS (ESI): масса/заряд: 367,9 [M+1].

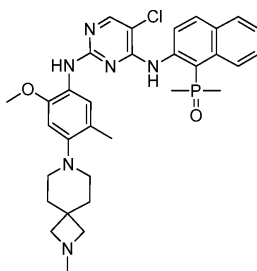
Соединение 8



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 8E и 2B, соединение 8 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =12,90 (s, 1H), 9,09-8,96 (m, 1H), 8,87 (dd, J=2,0, 7,6 Гц, 2H), 8,31-8,24 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,77 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,84 (t, J=5,2 Гц, 4H); LC-MS (ESI): масса/заряд: 607,1 [M+1].

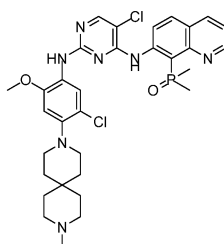
Пример 9. Соединение 9



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 4C и 2B, соединение 9 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,57 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,68-7,53 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 4H), 2,79-2,71 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H).

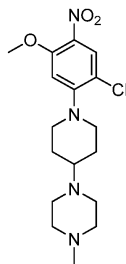
Пример 10. Соединение 10



Кроме замены соединения 1D соединением 7D, соединение 10 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,83$ (dd, $J=1,7, 4,4$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J=3,7, 9,0$ Гц, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,20 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=4,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 3,04-2,92 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,59 (m, 8H).

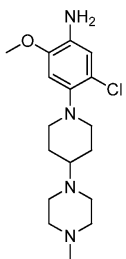
Пример 11. Соединение 11А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диазапиро[5.5]ундекана соединениями 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина, соединение 11А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=6,79$ (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24-2,76 (m, 8H), 2,72 (br s, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,02 (br d, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H).

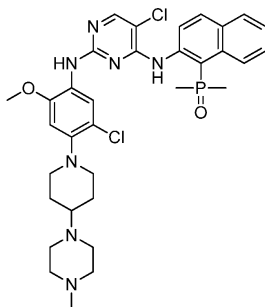
Соединение 11В



Кроме замены соединения 1Е соединением 11А, соединение 11В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,04$ (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,65 (br d, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,66 (br s, 4H), 2,56-2,37 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

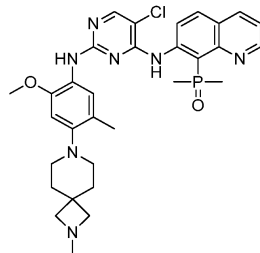
Соединение 11



Кроме раздельной замены соединений 1D и 1F соединениями 4C и 11B, соединение 11 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,23$ (br d, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,02 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,76-7,55 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,92 (s, 5H), 3,73 (br s, 3H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,50 (br d, $J=10,1$ Гц, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86 (br t, $J=11,5$ Гц, 2H), 2,36 (br d, $J=11,5$ Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H).

Пример 12. Соединение 12

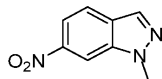


Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 2B и 7D, соединение 12 получа-

ли в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,84$ (br d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,79 (br dd, $J=3,7, 9,0$ Гц, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,22 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=4,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,01 (br s, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (br s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (br s, 4H).

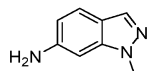
Пример 13. Соединение 13A



Растворяли 6-нитро-1H-индазол (25 г, 153,25 ммоль) в 200 мл DMF, NaH (6,74 г, 168,57 ммоль, чистота 60%) добавляли по частям при 0°C, а затем MeI (23,93 г, 168,57 ммоль, 10,49 мл) добавляли по частям при 0°C. Реакцию проводили при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 500 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу собирали и последовательно промывали с помощью 20 мл воды и 20 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу собирали, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13A.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,71$ (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 4,19 (s, 3H).

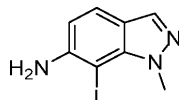
Соединение 13B:



Кроме замены соединения 1E соединением 13A, соединение 13B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,68$ (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

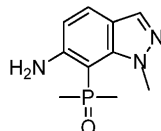
Соединение 13C:



Кроме замены соединения 7A соединением 13B, соединение 13C получали в соответствии со способом получения соединения 7B.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,76$ (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,38 (s, 3H).

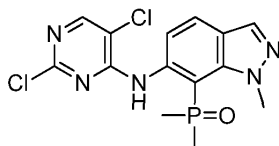
Соединение 13D:



Кроме замены соединения 1B соединением 13C, соединение 13D получали в соответствии со способом получения соединения 1C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,81$ (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=1,1, 8,7$ Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=3,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

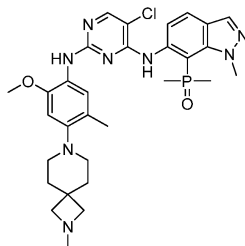
Соединение 13E:



Кроме замены соединения 1C соединением 13D, соединение 13E получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,38$ (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=2,8, 8,4$ Гц, 1H), 4,41 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

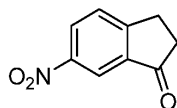
Соединение 13



Кроме замены соединения 1D соединением 13E и замены соединения 1F соединением 2B, соединения 13 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =9,56 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J =1,5 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (dd, J =1,1, 8,4 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (dd, J =2,9, 8,6 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 4H), 2,57 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,76 (s, 7H).

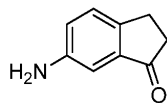
Пример 14 Соединение 14A



Растворяли 2,3-дигидро-1H-инден-1-он (10 г, 75,67 ммоль, 9,09 мл) в 100 мл концентрированной серной кислоте и к полученному добавляли KNO_3 (8,03 г, 79,45 ммоль) при 0°C. Реакцию проводили при 0-5°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 300 мл воды. После фильтрации осадок на фильтре растворяли в EtOAc, высушивали, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 14A.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,60 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J =2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J =8,3 Гц, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H).

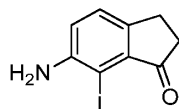
Соединение 14B



Кроме замены соединения 1E соединением 14A, соединение 14B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,29-7,25 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (br d, J =8,3 Гц, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H); LCMS (ESI) масса/заряд: 147,9 $[\text{M}+1]$.

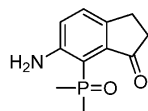
Соединение 14C



Кроме замены соединения 7A соединением 14B, соединение 14C получали в соответствии со способом получения соединения 7B.

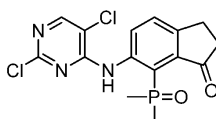
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,26 (d, J =8,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J =8,1 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H); LCMS (ESI) масса/заряд: 273,9 $[\text{M}+1]$.

Соединение 14D



Кроме замены соединения 1B соединением 14C, соединение 14D получали в соответствии со способом получения соединения 1C. LCMS (ESI) масса/заряд: 223,9 $[\text{M}+1]$.

Соединение 14E

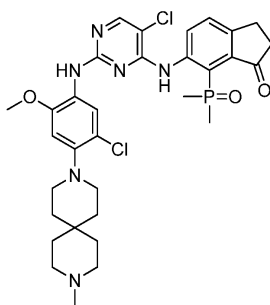


Кроме замены соединения 1C соединением 14D, соединение 14E получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =13,09 (s, 1H), 8,84 (dd, J =3,5, 8,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J =8,3 Гц, 1H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H);

LC-MS (ESI) масса/заряд: 369,9 [M+1].

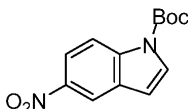
Соединение 14



Кроме замены соединения 1D соединением 14E, соединение 14 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,60 (s, 1H), 8,61 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,60 (m, 8H); LCMS (ESI) масса/заряд: 657,0 [M+1].

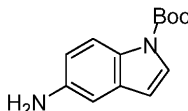
Пример 15. Соединение 15A



Добавляли DMAP (376 мг, 3,08 ммоль) к раствору 5-нитро-1H-индола (10 г, 61,6 ммоль) и Boc₂O (14,1 г, 64,7 ммоль, 14,9 мл) в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и суспендировали с помощью петролейного эфира с получением соединения 15A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,52 (d, J=1,88 Гц, 1H), 8,17-8,35 (m, 2H), 7,76 (d, J=3,76 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,74 (d, J=3,64 Гц, 1H), 1,72 (s, 9H), 1,59 (s, 7H).

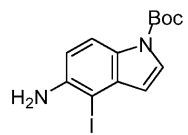
Соединение 15B



Кроме замены соединения 15A соединением 7-нитрохинолина, соединение 15B получали в соответствии со способом получения соединения 7A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,58 (s, 13H), 3,41 (s, 1H), 3,52 (br s, 2H), 6,32 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,68, 2,20 Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 1H), 7,74-7,93 (m, 1H).

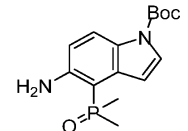
Соединение 15C



Кроме замены соединения 15B соединением 1A, соединение 15C получали в соответствии со способом получения соединения 1B.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H), 6,34 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,68 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43-7,56 (m, 1H), 7,83 (br d, J=8,44 Гц, 1H).

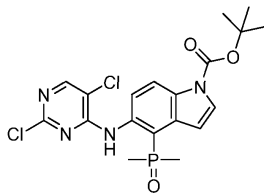
Соединение 15D



Кроме замены соединения 1B соединением 15C, соединение 15D получали в соответствии со способом получения соединения 1C.

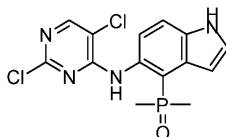
¹H ЯМР (400 МГц, m) δ ppm 1,57 (s, 9H), 2,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 6,47-6,56 (m, 1H), 6,59 (d, J=3,91 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=9,05, 4,16 Гц, 4H).

Соединение 15E



Кроме замены соединения 1C соединением 15D, соединение 15E получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

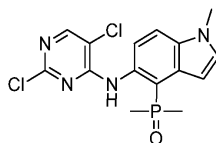
Соединение 15F



Соединение 15E (1,5 г, 3,29 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и к полученному добавляли TFA (3,76 г, 32,9 ммоль, 2,44 мл). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции органическую фазу концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 15F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,88 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

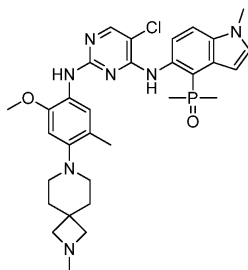
Соединение 15G



Гидрид натрия (59,9 мг, 1,49 ммоль, чистота 60%) и метилиодид (211 мг, 1,49 ммоль, 92,9 мкл) добавляли к раствору соединения 15F (0,53 г, 1,49 ммоль) в DMF (10 мл) и раствор охлаждали до температуры 0°C и обеспечивали протекание реакции в течение 1 ч. После завершения реакции ее гасили с помощью добавления воды, экстрагировали с помощью этилацетата и органическую фазу промывали насыщенным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения 15G.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,52-8,49 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

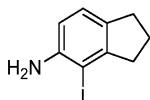
Соединение 15



Кроме замены соединения 1D соединением 15G и замены соединения 1F соединением 2B, соединения 15 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=9,16$, 3,76 Гц, 1H), 7,51 (d, $J=9,29$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,34 (d, $J=3,01$ Гц, 1H), 3,86 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 2,76 (m, 7H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 9H).

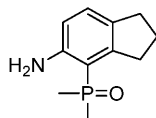
Пример 16. Соединение 16A



Кроме замены соединения 1A соединением 2,3-дигидро-1H-инден-5-амина, соединение 16A получали в соответствии со способом получения соединения 1B.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,26 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,96-2,96 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 2H).

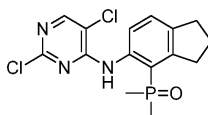
Соединение 16В



Кроме замены соединения 1В соединением 16А, соединение 16В получали в соответствии со способом получения соединения 1С. Кроме замены соединения 1В соединением 16А, соединение 16В получали в соответствии со способом получения соединения 1С.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,11 (d, J =8,0 Гц, 1H), 6,47 (d, J =8,0 Гц, 1H), 2,84-2,76 (m, 4H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

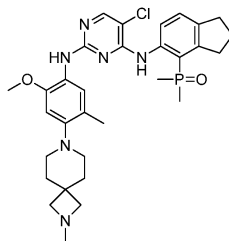
Соединение 16С



Кроме замены соединения 1С соединением 16В, соединение 16С получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =12,18 (s, 1H), 8,41 (dd, J =3,9, 8,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 (d, J =7,8 Гц, 1H), 2,93 (t, J =7,4 Гц, 4H), 2,15 (q, J =7,3 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

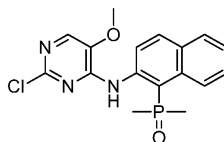
Соединение 16



Кроме замены соединения 1D соединением 16С и замены соединения 1F соединением 2В, соединение 16 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =11,50 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,09 (br dd, J =3,2, 8,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, J =8,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (br s, 3H), 2,97 (br t, J =7,1 Гц, 2H), 2,80 (br t, J =7,3 Гц, 2H), 2,73 (br s, 4H), 2,56-2,52 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,87 (br s, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Пример 17. Соединение 17А

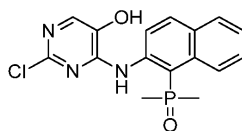


Кроме замены соединения 2,4,5-трихлорпиримидина соединением

2,4-дихлор-5-метоксипиримидина и замены соединения 1С соединением 4В, соединение 17 получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 12,78 (s, 1H), 8,65-9,42 (m, 1H), 8,02 (d, J =9,29 Гц, 1H), 7,68 (d, J =8,56 Гц, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

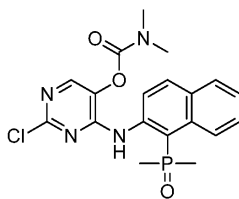
Соединение 17В



Соединение 17А (0,94 г, 2,60 ммоль) растворяли в 25 мл DCE и добавляли VBr_3 (6,51 г, 25,9 ммоль, 2,50 мл). После продувки газообразным азотом 3-5 раз, смесь перемешивали при комнатной температуре, составляющей приблизительно 25°C, в течение 2 ч и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и доводили pH до 7-8 с помощью добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . После фильтрации фильтрат экстрагировали DCM и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением соединения 17В.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,05 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,60 (ddd, J =8,50, 6,91, 1,47 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92-8,04 (m, 2H), 8,13 (d, J =9,54 Гц, 1H), 8,64 (dd, J =9,41, 3,55 Гц, 1H), 12,73 (br s, 1H). LCMS (ESI): масса/заряд: 348,0 $[M+1]$.

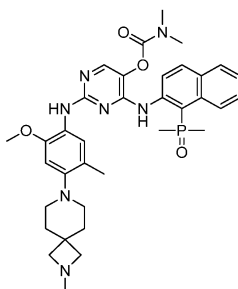
Соединение 17C



Соединение 17B (0,2 г, 575 мкмоль) и N,N-диметилкарбамоилхлорид (92,7 мг, 862 мкмоль, 79,3 мкл) растворяли в 4 мл DMF, добавляли K_2CO_3 (158 мг, 1,15 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли EtOAc и промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением соединения 17C.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 2,13 (d, $J=13,05$ Гц, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 7,46 (t, $J=7,03$ Гц, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,69 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=9,29$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,80 (dd, $J=9,16, 3,89$ Гц, 1H), 12,87 (s, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 419,0 $[M+1]$.

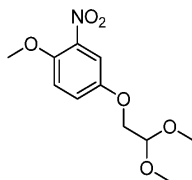
Соединение 17



Кроме замены соединения 1D соединением 7C и замены соединения 1F соединением 2B, соединение 17 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,85 (br s, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,07 (br d, $J=10,03$ Гц, 6 H), 2,40 (s, 3H), 2,75 (br s, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,22 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,86-8,03 (m, 4H), 8,33 (s, 1H), 8,71 (br d, $J=5,87$ Гц, 1H), 12,52 (s, 1H). LCMS (ESI): масса/заряд: 658,1 $[M+1]$.

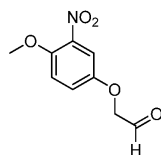
Пример 18. Соединение 18A



Соединения 4-метокси-3-нитрофенола (1,25 г, 7,39 ммоль) и 2-бром-1,1-диметоксиэтана (1,60 г, 8,13 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли K_2CO_3 (1,12 г, 8,13 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакцию гасили с помощью добавления 10 мл воды и экстрагировали три раза с помощью 100 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 1,28-1,25 (m, 6H), 3,78-3,65 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,02-4,00 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H).

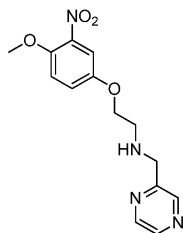
Соединение 18B



Соединение 18A (1,95 г, 6,88 ммоль) растворяли в THF (30 мл) и добавляли раствор хлористоводородной кислоты (0,5 М, 223,80 мл) с последующим перемешиванием при 70°C в течение 12 ч. Реакцию гасили с помощью добавления 10 мл воды и экстрагировали три раза с помощью 100 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали и концентрировали с получением соединения 18B.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 3,95 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,25 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 9,86 (s, 1H).

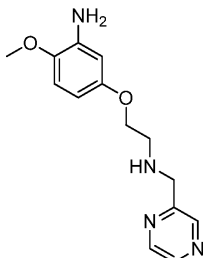
Соединение 18C



При 25°C соединение 18B (200 мг, 947 мкмоль) растворяли в 10 мл перемешанного раствора DCE с последующим последовательным добавлением пирозин-2-илметиламина (206 мг, 1,89 ммоль), уксусной кислоты (113 мг, 1,89 ммоль, 108 мкл) и ацетата борогидрида натрия (602 мг, 2,84 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли к реакционному раствору с доведением pH до приблизительно 9 и экстрагировали три раза с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением соединения 18C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,38-8,40 (m, 3H), 7,24-7,42 (m, 1H), 6,93-7,21 (m, 2H), 4,03-4,30 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,01-3,18 (m, 2H).

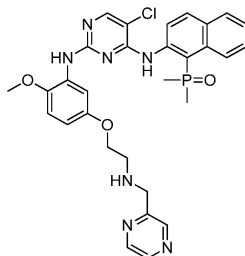
Соединение 18D



Кроме замены соединения 1E соединением 18C, соединение 18D получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,54-8,57 (m, 1H), 8,49 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=2,89$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J=8,78, 2,89$ Гц, 1H), 4,03-4,10 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,06 (t, $J=5,21$ Гц, 2H).

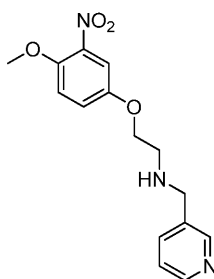
Соединение 18



Кроме замены соединения 1F соединением 18D и замены соединения 1D соединением 4C, соединение 18 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

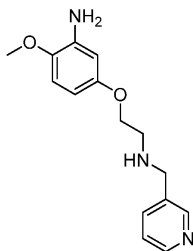
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,05-2,19 (m, 7H), 2,79 (br s, 2H), 3,61-3,75 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,54 (dd, $J=8,80, 2,81$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,93$ Гц, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,60 (br t, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,69$ Гц, 1H), 7,93 (br d, $J=7,95$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,05$ Гц, 1H), 8,11-8,22 (m, 2H), 8,31 (dd, $J=9,05, 3,91$ Гц, 1H), 8,44-8,67 (m, 4H).

Пример 19. Соединение 19A



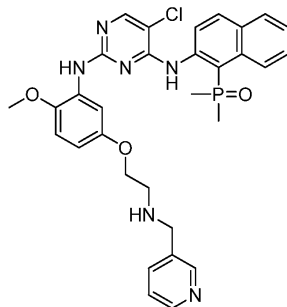
Кроме замены соединения пирозин-2-илметиламина соединением пиридин-3-илметиламина, соединение 19A получали в соответствии со способом получения соединения 18A.

Соединение 19В



Кроме замены соединения 1Е соединением 19А, соединение 19В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

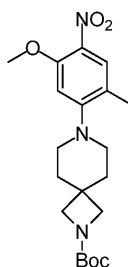
Соединение 19



Кроме замены соединения 1F соединением 19В и замены соединения 1D соединением 4С, соединение 19 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,60-8,42 (m, 3H), 8,29 (dd, J =3,9, 9,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J =8,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J =9,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J =8,1 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,62 (ddd, J =1,5, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (t, J =7,5 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,89 (d, J =8,8 Гц, 1H), 6,54 (dd, J =3,2, 8,8 Гц, 1H), 3,89-3,84 (m, 5 H), 3,74-3,55 (m, 2H), 2,67 (br t, J =5,0 Гц, 2H), 2,19-2,06 (m, 7H).

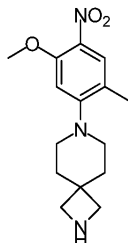
Пример 20. Соединение 20А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола и трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]онан-2-карбоксилата, соединение 20А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 1,90-1,98 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 4H), 3,73 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H).

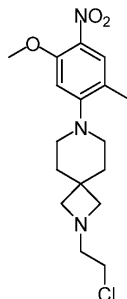
Соединение 20В



Соединение 20А (2,14 г, 5,47 ммоль) растворяли в DCM (15 мл), к нему добавляли TFA (6,23 г, 54,67 ммоль, 4,05 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 20В.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,05-2,09 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

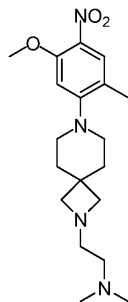
Соединение 20С



Соединение 20В и соединение 2-хлорацетальдегида растворяли в 5 мл DCM и добавляли уксусную кислоту (43,19 мкл) и ацетат борогидрида натрия (218,2 мг, 1,03 ммоль). Реакцию проводили при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата с получением органической фазы. Органическую фазу промывали один раз насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью пластинки для препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения 20С.

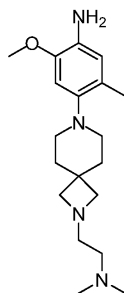
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,93-3,95 (m, 3H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 3,04 (t, $J=6,15$ Гц, 2H), 2,95-2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,97-2,00 (m, 4H).

Соединение 20D



Соединение 20С растворяли в 5 мл EtOH и добавляли раствор диметиламина в этаноле (2 М, 10,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и обеспечивали протекание реакции в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением соединения 20D.

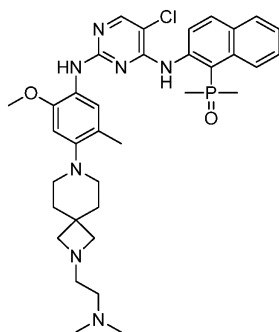
Соединение 20Е



Кроме замены соединения 1Е соединением 20D, соединение 20Е получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,94-1,97 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,41-2,46 (m, 6H), 2,58-2,66 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,01 (t, $J=6,53$ Гц, 2H), 3,50-3,56 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,62 (d, $J=2,76$ Гц, 2H).

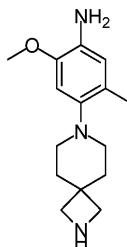
Соединение 20



Кроме замены соединения 1F соединением 20E и замены соединения 1D соединением 4C, соединения 20 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

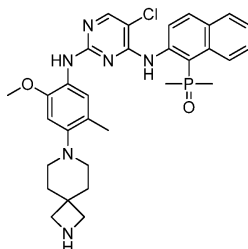
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm = 12,48 (br s, 1H), 8,38 (br d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,28 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,91 (br d, $J=10,0$ Гц, 2H), 7,59 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 3H), 3,38 (s, 4H), 2,88 (br t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,72 (br s, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,86 (br s, 4H).

Пример 21. Соединение 21A



Кроме замены соединения 20B соединением 1E, соединение 21A получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

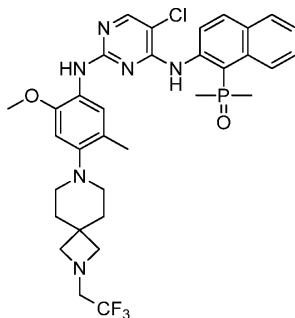
Соединение 21B



Кроме замены соединения 1F соединением 21A и замены соединения 1D соединением 4C, соединения 21B получали согласно способу получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =12,46 (s, 1H), 8,64 (dd, $J=3,5, 9,3$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,87 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,77 (br s, 4H), 2,51 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (br s, 4H).

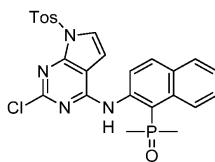
Соединение 21



Соединения 21B (0,1 г, 169 мкмоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (392 мг, 1,69 ммоль) растворяли в 5 мл DMF, добавляли DIPEA (87,4 мг, 676 мкмоль) и нагревали до 40°C с перемешиванием в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, гасили с помощью добавления насыщенного солевого раствора и экстрагировали с помощью EtOAc, а органическую фазу высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 21.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,79 (s, 3H), 1,87-1,97 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 2,66-2,85 (m, 4H), 3,20 (q, $J=9,78$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,65 (br s, 5 H), 4,78-4,85 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,94 (d, $J=8,29$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,95$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=9,17$, 4,03 Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8,80$ Гц, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 673,0 $[\text{M}+1]$.

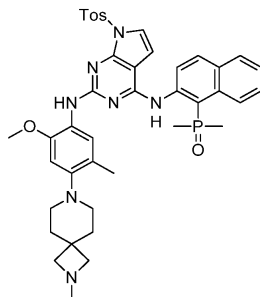
Пример 22. Соединение 22A



Соединение 2,4-дихлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина и соединение 4В растворяли в 25 мл изобутанола, затем добавляли метилсульфовую кислоту (842,54 мг, 8,77 ммоль, 624,10 мкл) и обеспечивали протекание реакции при 110°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 22A.

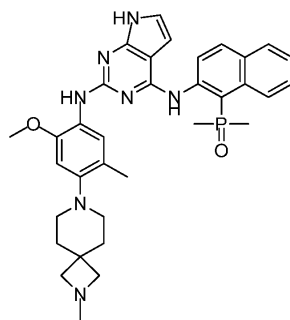
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8,83 (br d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,20 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,08 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,77 (br d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,62 (br t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,82 (br d, $J=2,9$ Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (brd, $J=13,2$ Гц, 6H).

Соединение 22B



Соединения 22A (100 мг, 190,49 мкмоль) и 2B растворяли в перемешанном растворе 2 мл толуола и 0,4 мл трет-бутанола с последующим последовательным добавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,4 мг, 19,1 мкмоль), XPhos (18,2 мг, 38,1 мкмоль) и K_2CO_3 (52,6 мг, 380 мкмоль) и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали три раза с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением соединения 22B.

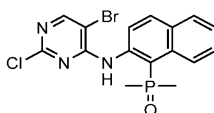
Соединение 22



Соединение 22B растворяли в перемешанном растворе 2 мл *i*-PrOH и 1 мл THF и NaOH (13,0 мг, 327 мкмоль) растворяли в 2 мл воды, добавляли к перемешанному раствору, а затем обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакцию гасили с помощью добавления воды и экстрагировали с помощью EtOAc и органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения 22.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,86 (dd, $J=4,1$, 9,2 Гц, 1H), 8,16 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (s, 4H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 4H).

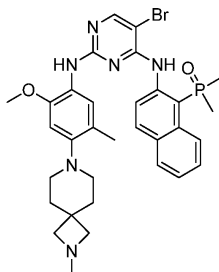
Пример 23. Соединение 23A



Соединение 5-бром-2,4-дихлор-пиримидина (1,04 г, 4,56 ммоль) и соединение 4В (0,5 г, 2,28 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли DIEA (1,18 г, 9,12 ммоль, 1,59 мл). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 90°C с перемешиванием в течение 12 ч. Затем реакционный раствор концентрировали, гасили водой и экстрагировали три раза с помощью EtOAc и органическую фазу концентрировали с получением соединения 23А.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (dd, J=9,16, 3,89 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

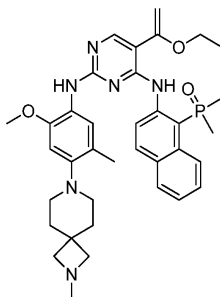
Соединение 23



Кроме замены соединения 1D соединением 23А и замены соединения 1F соединением 2В, соединение 23 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

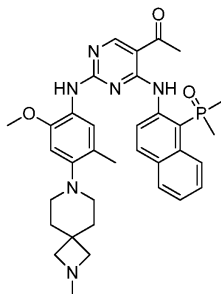
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,83 (br s, 4H), 1,94 (s, 3H), 2,03 (d, J=13,20 Гц, 5H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 2,70 (br s, 4H), 3,28 (br s, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,87-7,97 (m, 3H), 8,06 (d, J=8,80 Гц, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,37 (br s, 1H).

Пример 24. Соединение 24А



Соединение 23 (0,1 г, 153 мкмоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (111 мг, 307 мкмоль) растворяли в 3 мл толуола и последовательно добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10,8 мг, 15,4 мкмоль), CuBr (6,63 мг, 46,2 мкмоль, 1,41 мкл) и PPh₃ (12,1 мг, 46,2 мкмоль) по частям. Смесь перемешивали при 110°C в защитной атмосфере газообразного азота в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью добавления раствора KF и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением соединения 24А.

Соединение 24



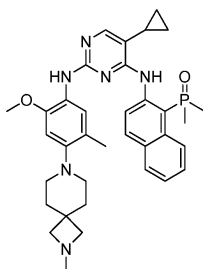
Соединение 24А растворяли в HCl/диоксане (4 М, 65,94 мкл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение получаса. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и доводили pH до приблизительно 9. Смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью воды и насыщенного солевого раствора.

Органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 24.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,17 (s, 1H), 9,36-9,28 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,28 (br d, J=13,3 Гц, 2H), 8,06 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,57 (br dd, J=3,3, 6,3 Гц, 3H), 7,25 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H),

3,74 (s, 3H), 3,31 (br s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,53-2,52 (m, 6H), 2,47 (br s, 4H), 1,81 (brs, 4H), 1,79-1,75 (m, 6H).

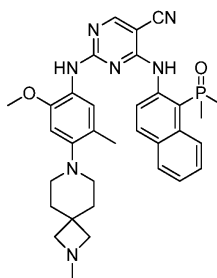
Пример 25. Соединение 25



Соединение 24 (0,1 г, 153 мкмоль) и циклопропилбороновую кислоту (52,9 мг, 615 мкмоль) растворяли в перемешанном растворе 5 мл толуола и 0,5 мл воды и последовательно добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,46 мг, 15,4 мкмоль), K_3PO_4 (81,7 мг, 384 мкмоль) и $\text{P}(\text{Cy})_3$ (8,63 мг, 30,8 мкмоль, 9,98 мкл). Реакционный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 25.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,55-0,66 (m, 2H), 0,85-0,96 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,83 (br s, 4H), 1,96-2,01 (m, 3 H), 2,03 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,45 (br s, 3H), 2,70 (br s, 5H), 3,30 (br d, $J=7,09$ Гц, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,57 (br t, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (br d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=9,17$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=8,56$ Гц, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,56 (dd, $J=9,17, 3,55$ Гц, 1H), 12,25 (s, 1H). LCMS (ESI): масса/заряд: 611,2 $[\text{M}+1]$.

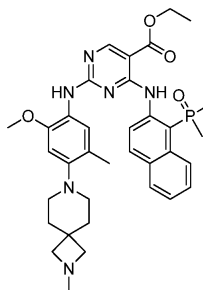
Пример 26. Соединение 26



Соединение 24 (0,1 г, 153 мкмоль) растворяли в 5 мл DMF и последовательно добавляли цинковую пыль (5,03 мг, 76,9 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28,2 мг, 30,7 мкмоль), DPPF (17,1 мг, 30,8 мкмоль) и $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36,1 мг, 307 мкмоль, 19,5 мкл). Реакционный раствор нагревали до 120°C и дополнительно перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 26.

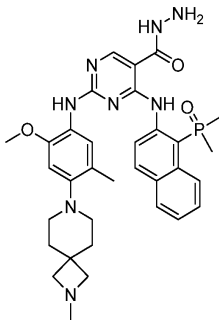
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,83 (br s, 4H), 2,04 (br d, $J=13,20$ Гц, 8H), 1,91-2,12 (m, 1H), 2,40 (br s, 3H), 2,73 (br s, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,88 (br s, 2H), 8,10 (br d, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,33 (br s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H). LCMS (ESI): масса/заряд: 596,2 $[\text{M}+1]$.

Пример 27. Соединение 27A



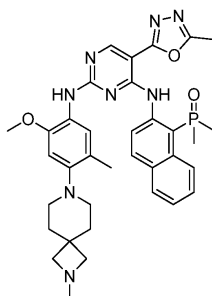
Соединение 24 (0,1 г, 153 мкмоль) растворяли в 5 мл EtOH и последовательно добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,3 мг, 15,40 мкмоль) и Et_3N (46,7 мг, 461 мкмоль, 64,2 мкл). Обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при 80°C в течение 24 ч в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов/кв.дюйм). После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC с получением соединения 27A.

Соединение 27В



Соединение 27А (60 мг, 93,3 мкмоль) растворяли в 2 мл EtOH и к полученному добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (95,4 мг, 1,87 ммоль, 92,6 мкл). Реакционный раствор нагревали до 100°C и дополнительно перемешивали в течение 6 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали и получали соединение 27В без дополнительной очистки.

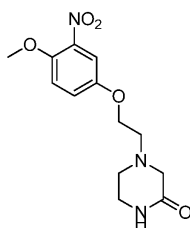
Соединение 27



Соединение 27В (30 мг, 47,7 мкмоль) и HOAc (210 мг, 3,50 ммоль) растворяли в 2 мл триэтилортоацетата. Реакционный раствор нагревали до 120°C и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 27.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =9,17 (br d, J =6,5 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,16 (br d, J =8,5 Гц, 1H), 8,02 (br d, J =7,3 Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,42 (br s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,64 (br s, 4H), 3,83 (br s, 3H), 2,85 (br s, 3H), 2,66 (br s, 6H), 1,97 (br d, J =13,1 Гц, 6H), 1,92 (br s, 4H), 1,30 (br s, 4H).

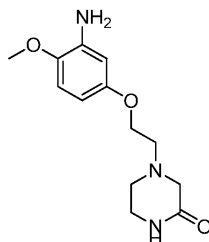
Пример 28. Соединение 28А



Кроме замены соединения пиразин-2-илметиламина соединением пиперазин-2-она, соединение 28А получали в соответствии со способом получения соединения 18А.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (d, J =2,89 Гц, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,16 (dd, J =9,16, 3,01 Гц, 1H), 4,13 (t, J =5,21 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,37-3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,92 (t, J =5,27 Гц, 2H), 2,84 (br t, J =5,27 Гц, 2H).

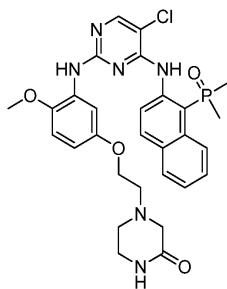
Соединение 28В:



Кроме замены соединения 1Е соединением 28А, соединение 28В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 2,85 (dt, J =15,50, 5,36 Гц, 4H) 3,31 (s, 2H) 3,35-3,51 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,89-4,17 (m, 2H), 6,36 (d, J =2,89 Гц, 1H), 6,70 (d, J =8,66 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H).

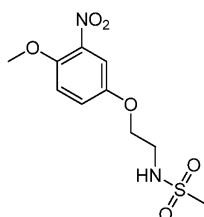
Соединение 28



Кроме замены соединения 1F соединением 28B и замены соединения 1D соединением 4C, соединение 28 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

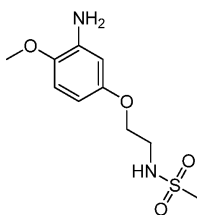
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,53-3,73 (m, 4H), 3,82 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,24 (m, 2H), 6,99 (br d, $J=8,44$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,98$ Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,08 (br d, $J=8,19$ Гц, 2H), 8,15-8,33 (m, 3H).

Пример 29. Соединение 29A



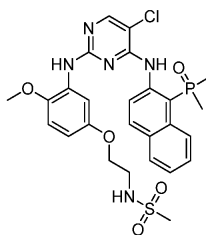
Кроме замены соединения пиразин-2-илметиламина соединением метансульфонамида, соединение 29A получали в соответствии со способом получения соединения 18A.

Соединение 29B



Кроме замены соединения 1E соединением 29A, соединение 29B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

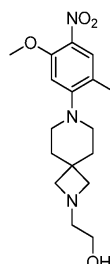
Соединение 29



Кроме замены соединения 1F соединением 29B и замены соединения 1D соединением 4C соединение 29 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,53-3,73 (m, 4H), 3,82 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,24 (m, 2H), 6,99 (br d, $J=8,44$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,98$ Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,08 (br d, $J=8,19$ Гц, 2H), 8,15-8,33 (m, 3H).

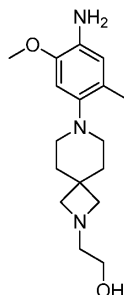
Пример 30. Соединение 30A



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-

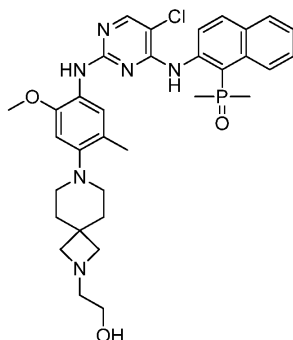
диазаспиро[5.5]ундекана соединением 20В и соединением 2-хлорэтанола, соединение 30А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

Соединение 30В



Кроме замены соединения 1Е соединением 30А, соединение 30В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

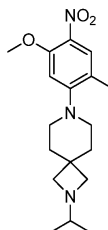
Соединение 30



Кроме замены соединения 1F соединением 30В и замены соединения 1D соединением 4С, соединение 30 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,78 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,71-2,83 (m, 4H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 4H), 4,58-4,86 (m, 7H), 6,67 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,94 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=9,17$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (dd, $J=9,05, 3,91$ Гц, 1H), 8,30 (br d, $J=8,93$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H).

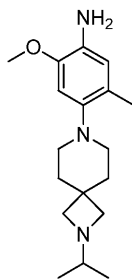
Пример 31. Соединение 31А



Соединение 20В (200 мг, 686 мкмоль) и ацетон (199 мг, 3,43 ммоль, 252,34 мкл) растворяли в 4 мл метанола, добавляли уксусную кислоту (82,4 мг, 1,37 ммоль, 78,52 мкл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали, добавляли NaBH_3CN (86,2 мг, 1,37 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 31А.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,15 (d, $J=6,27$ Гц, 6H), 1,99-2,03 (m, 5H), 2,25 (s, 4H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,55-6,56 (m, 1H), 7,83 (s, 1H). LCMS (ESI): масса/заряд: 334,1 $[\text{M}+1]$.

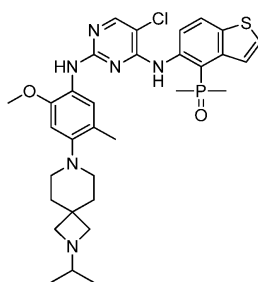
Соединение 31В



Кроме замены соединения 1Е соединением 31А, соединение 31В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,33 (d, $J=6,60$ Гц, 5H), 1,82 (br d, $J=7,34$ Гц, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,25 (br s, 1H), 2,72 (br s, 4H), 3,28-3,53 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,00-4,14 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,96 (s, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 304,1 $[\text{M}+1]$

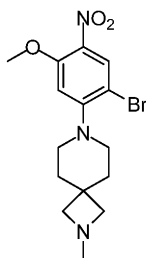
Соединение 31



Кроме замены соединения 1F соединением 32В, соединение 31 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 1,23 (d, $J=6,60$ Гц, 6H) 1,66 (s, 2H) 1,70 (s, 1H) 1,93 (s, 3H) 1,96 (s, 7H) 2,75 (br s, 4H) 4,58 (s, 8H) 6,64 (s, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,87 (d, $J=5,38$ Гц, 2H) 8,07-8,17 (m, 3H) 8,55 (s, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: 639,1 $[\text{M}+1]$.

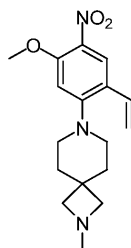
Пример 32. Соединение 32А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана соединениями 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 2-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, соединение 32А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 4H), 3,19 (s, 8H), 3,98 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

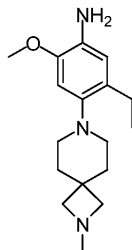
Соединение 32В



Кроме замены соединения 23 соединением 32А и замены соединения трибутил(1-этоксивинил)станнана соединением трибутил(винил)станнана, соединение 32В получали в соответствии со способом получения соединения 24А.

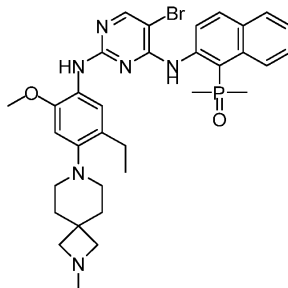
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,27 (s, 2H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,96-3,03 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 3,93-4,04 (m, 3H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,71 (d, $J=17,69$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,72 (dd, $J=17,63, 10,98$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Соединение 32С



Кроме замены соединения 49А соединением 32В, соединение 32С получали в соответствии со способом получения соединения 49В.

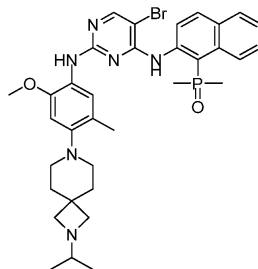
Соединение 32



Кроме замены соединения 1F соединением 32С и замены соединения 1D соединением 23А, соединение 32 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 0,58-0,55 (m, 3H) 1,93-2,07 (m, 4H) 2,11-2,05 (s, 9H) 2,74-2,71 (m, 4H) 2,76 (s, 3H), 3,86 (d, $J=2,89$ Гц, 8H), 7,19 (d, $J=3,14$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (d, $J=9,29$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=9,16, 3,76$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 11,31 (s, 1H).

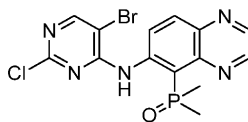
Пример 33. Соединение 33



Кроме замены соединения 1D соединением 23А и замены соединения 1F соединением 31В, соединение 33 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,22 (d, $J=6,36$ Гц, 6H) 1,70 (s, 3H) 1,89-2,02 (m, 4H) 2,10 (d, $J=13,45$ Гц, 6H) 2,76 (br s, 4H) 3,85 (s, 3H) 4,64 (s, 4H) 6,65 (s, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 7,61-7,69 (m, 1H) 7,96 (d, $J=8,31$ Гц, 1H) 8,02-8,10 (m, 2H) 8,19 (s, 1H) 8,38 (d, $J=8,80$ Гц, 1H) 8,56 (s, 1H). LCMS (ESI) масса/заряд: 677,0 $[\text{M}+1]$.

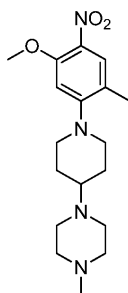
Пример 34. Соединение 34А



Кроме замены соединения 2,4,5-трихлорпиримидина соединением 5-бром-2,4-дихлорпиримидина, соединение 34А получали в соответствии со способом получения соединения 8Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,17 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 8,28 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,87 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,90 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 9,04 (dd, $J=9,41, 4,14$ Гц, 1H).

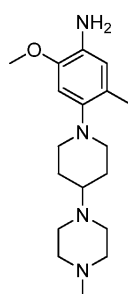
Соединение 34В.



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диазапиридо[5.5]ундекана соединениями 2-фтор-4-метокси-5-нитротолуола и 3В, соединение 34В получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =7,74 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (br d, J =12,2 Гц, 2H), 2,71-2,52 (m, 10 H), 2,44 (br s, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,68-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (br d, J =12,2 Гц, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H).

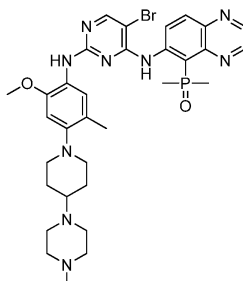
Соединение 34С



Кроме замены соединения 1Е соединением 34В, соединение 34С получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =6,57 (d, J =5,0 Гц, 2H), 3,87-3,80 (m, 3H), 3,08 (br d, J =12,0 Гц, 2H), 2,84-2,41 (m, 11H), 2,38-2,27 (m, 5 H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H).

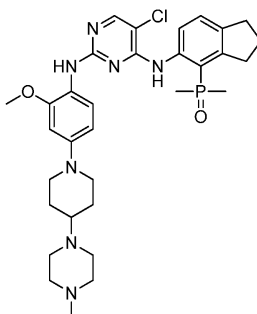
Соединение 34



Кроме замены соединения 1F соединением 34С и замены соединения 1D соединением 34А, соединение 34 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,64-1,82 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,50 (br t, J =11,43 Гц, 2H), 2,72 (br t, J =11,13 Гц, 6H), 2,82 (br s, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,99 (d, J =9,41 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,83 (dd, J =17,12, 1,83 Гц, 2H), 8,97 (dd, J =9,48, 4,10 Гц, 1H).

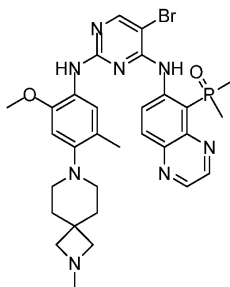
Пример 35. Соединение 35



Кроме замены соединения 1F соединением 3D и замены соединения 1D соединением 16С, соединение 35 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,71 (br dd, $J=12,05, 3,26$ Гц, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 3H), 2,17 (quin, $J=7,34$ Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,72 (br t, $J=11,54$ Гц, 3 H), 2,94-2,98 (m, 10H), 3,15 (br t, $J=7,15$ Гц, 3H), 3,68 (br d, $J=12,55$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,34 (dd, $J=8,91, 2,13$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,52 (br s, 1H).

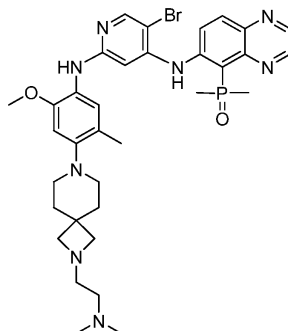
Пример 36. Соединение 36



Кроме замены соединения 1F соединением 2В и замены соединения 1D соединением 34А, соединение 36 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,00-2,05 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,85 (s, 7H), 2,80-2,84 (m, 2H), 3,85 (d, $J=4,65$ Гц, 5H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (dd, $J=18,95, 1,71$ Гц, 2H), 8,95 (dd, $J=9,48, 4,10$ Гц, 1H).

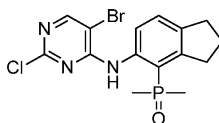
Пример 37. Соединение 37



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 20С, соединение 37 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 1,99-2,03 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,54 (s, 6 H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,82 (br d, $J=6,53$ Гц, 4H), 3,17 (t, $J=6,02$ Гц, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,84 (s, 4H), 6,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,95 (br d, $J=9,54$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,51$ Гц, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,79 (d, $J=1,26$ Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,92 (br dd, $J=9,16, 3,39$ Гц, 1H).

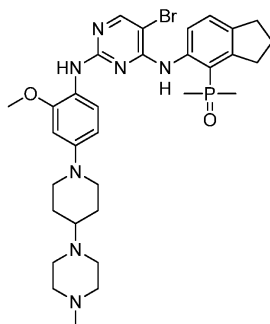
Пример 38. Соединение 38А



Кроме замены соединения 2,4,5-трихлорпиримидина соединением 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и замены соединения 1С соединением 16В, соединение 38А получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,89 (s, 2H), 1,89-1,89 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,95 (t, $J=7,34$ Гц, 2H), 3,08-3,16 (m, 2H), 7,49 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=3,91$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H).

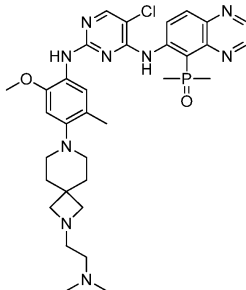
Соединение 38



Кроме замены соединения 1F соединением 3D и замены соединения 1D соединением 38A, соединение 38 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 1,66-1,76 (m, 2H), 1,82 (d, J=13,30 Гц, 6 H), 2,04 (br d, J=11,80 Гц, 2H), 2,17 (quin, J=7,40 Гц, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,70 (br t, J=11,80 Гц, 2H), 2,97 (br t, J=7,28 Гц, 12 H), 3,17 (br t, J=7,28 Гц, 2H), 3,67 (br d, J=12,30 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,29 (dd, J=8,78, 2,01 Гц, 1H), 6,63 (d, J=2,26 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,78 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (br s, 1H).

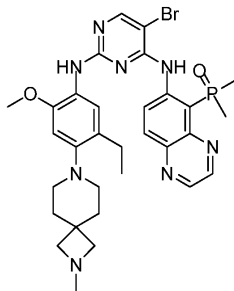
Пример 39. Соединение 39



Кроме замены соединения 10E соединением 4C, соединение 39 получали в соответствии со способом получения соединения 20.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=9,11 (dd, J=9,54, 4,27 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,54 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (s, 4H), 3,03 (t, J=6,53 Гц, 2H), 2,82-2,88 (m, 4H), 2,65 (t, J=6,65 Гц, 2H), 2,46 (s, 6 H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,13 (d, J=3,51 Гц, 5 H), 1,98-2,03 (m, 4H).

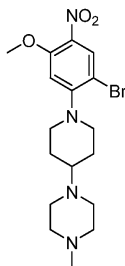
Пример 40. Соединение 40



Кроме замены соединения 1F соединением 32B и замены соединения 1D соединением 34A, соединение 40 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 0,86 (br t, J=7,34 Гц, 3H), 1,22-1,28 (m, 2H), 2,03 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (q, J=7,46 Гц, 2H), 2,85 (br s, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 4H), 6,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,00 (d, J=9,54 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,82 (d, J=1,83 Гц, 1H), 8,87 (d, J=1,83 Гц, 1H).

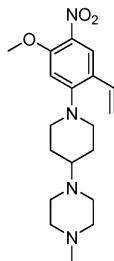
Пример 41. Соединение 41A



Кроме замены соединения 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола соединением 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и замены соединения 3-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана соединением 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина, соединение 41A получали в соответствии со способом получения соединения 1E.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,72-1,83 (m, 2H), 1,98 (br d, J=12,10 Гц, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,64 (br d, J=4,28 Гц, 5H), 2,70-2,79 (m, 4H), 3,61 (br d, J=12,23 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,54-6,60 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H).

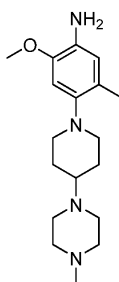
Соединение 41В



Кроме замены соединения 23 соединением 41А и замены соединения трибутил(1-этоксивинил)станнана соединением трибутил(винил)станнана, соединение 41В получали в соответствии со способом получения соединения 24А.

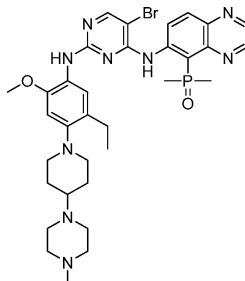
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,26-1,42 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,99 (br d, $J=11,86$ Гц, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,39 (ddt, $J=11,20, 7,57, 3,58, 3,58$ Гц, 2H), 2,50 (br s, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 3,48 (br d, $J=12,59$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,69 (d, $J=17,61$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,71 (dd, $J=17,67, 10,94$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H).

Соединение 41С



Кроме замены соединения 1Е соединением 41В, соединение 41С получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

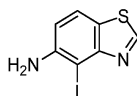
Соединение 41



Кроме замены соединения 1F соединением 41С и замены соединения 1D соединением 34А, соединение 41 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,90$ (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (br d, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (br s, 6H), 3,33 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 3,26 (br s, 4H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,95 (br t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,56 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 0,96 (br t, $J=7,2$ Гц, 3H).

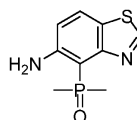
Пример 42. Соединение 42А



Кроме замены соединения 1А соединением бензо[d]тиазол-5-амин, соединение 42А получали в соответствии со способом получения соединения 1В.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,37 (br s, 2H), 6,91 (d, $J=8,56$ Гц, 1H), 7,62-7,75 (m, 1H), 9,00 (s, 1H).

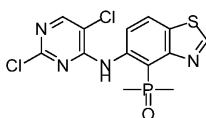
Соединение 42В



Кроме замены соединения 1В соединением 42А, соединение 42В получали в соответствии со спо-

способом получения соединения 1С.

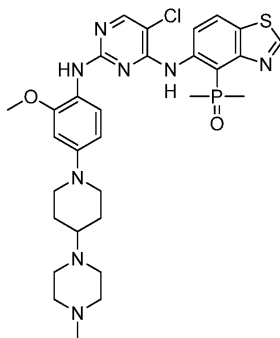
Соединение 42С



Кроме замены соединения 1С соединением 42В, соединение 42С получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,02 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 8,43 (d, $J=9,16$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (dd, $J=9,16$, 3,26 Гц, 1H), 9,53-9,60 (m, 1H), 12,82 (s, 1H).

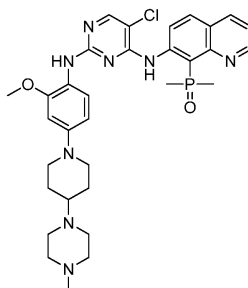
Соединение 42



Кроме замены соединения 1D соединением 42С и замены соединения 1F соединением 3D, соединение 42 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 1,61-1,73 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,04 (br d, $J=14,43$ Гц, 1H), 2,08 (s, 2H), 2,07-2,09 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,73 (br d, $J=12,47$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,53 (dd, $J=8,68$, 2,32 Гц, 1H), 6,68 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,68$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,08 (d, $J=9,17$ Гц, 1H), 8,77 (dd, $J=9,17$, 3,55 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H).

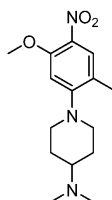
Пример 43. Соединение 43



Кроме замены соединения 1D соединением 7D и замены соединения 1F соединением 3D, соединение 43 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 1,67-1,79 (m, 2H), 2,06 (br d, $J=12,10$ Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,77 (br t, $J=11,37$ Гц, 2H), 2,95 (br s, 6H), 3,76 (br d, $J=12,35$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,60 (br s, 2H), 6,55 (dd, $J=8,68$, 2,45 Гц, 1H), 6,70 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,13$, 4,34 Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,68$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=9,29$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (br d, $J=8,07$ Гц, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,84 (dd, $J=4,28$, 1,59 Гц, 1H), 8,88 (dd, $J=9,11$, 3,73 Гц, 1H).

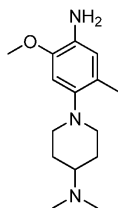
Пример 44. Соединение 44А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспириро[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола и N,N-диметилпиперидин-4-амин, соединение 44А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,83 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,34 (br d, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,72 (dt, $J=2,0$, 11,9 Гц, 2H), 2,35 (s, 6 H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (br d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,70 (dq, $J=3,8$, 12,0 Гц, 2H).

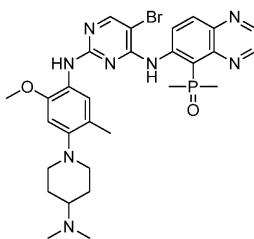
Соединение 44В



Кроме замены соединения 1Е соединением 44А, соединение 44В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =6,58 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 3,08 (brd, J =12,0 Гц, 2H), 2,61 (dt, J =1,6, 11,6 Гц, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).

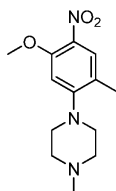
Соединение 44



Кроме замены соединения 1F соединением 44В и замены соединения 1D соединением 34А, соединение 44 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

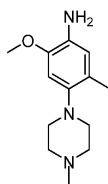
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,93 (dd, J =4,3, 9,5 Гц, 1H), 8,83 (d, J =1,8 Гц, 1H), 8,79 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,16 (br d, J =11,8 Гц, 2H), 2,69 (br t, J =11,0 Гц, 2H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,71 (dq, J =3,8, 11,9 Гц, 2H).

Пример 45. Соединение 45А



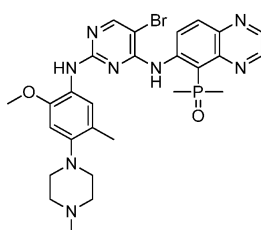
Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспири[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола и 1-метилпиперазина, соединение 45А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

Соединение 45В



Кроме замены соединения 1Е соединением 45А, соединение 45В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

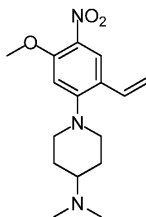
Соединение 45



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 45В, соединение 45 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,97 (dd, J =4,3, 9,4 Гц, 1H), 8,86 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,82 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J =9,3 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30-3,12 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 4H), 2,82 (br s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

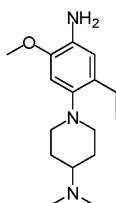
Пример 46. Соединение 46А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспиро[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-4-нитро-2-винилбензола и N,N-диметилпиперидин-4-амина 23А, соединение 46А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

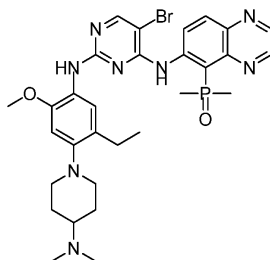
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,12 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84-6,63 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,71 (dd, J =1,0, 17,6 Гц, 1H), 5,30 (dd, J =1,0, 11,0 Гц, 1H), 4,00-3,96 (m, 3H), 3,51 (s, 5H), 3,00 (br d, J =6,6 Гц, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,00 (br d, J =12,5 Гц, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H).

Соединение 46В



Кроме замены соединения 1Е соединением 46А, соединение 46В получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

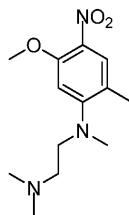
Соединение 46



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 46В, соединение 46 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,84 (s, 2H), 8,80 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 8H), 2,50 (q, J =7,3 Гц, 2H), 2,16 (s, 4H), 2,12 (s, 4H), 2,09-1,82 (m, 2H), 0,85 (br t, J =7,3 Гц, 3H).

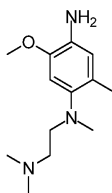
Пример 47. Соединение 47А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дизаспиро[5.5]ундекана соединениями 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола и N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-диамина, соединение 47А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,80 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,24 (s, 9H).

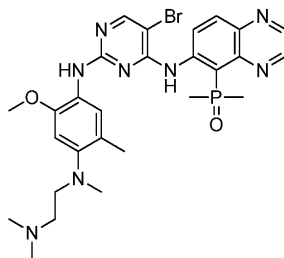
Соединение 47В



Кроме замены соединения 1Е соединением 47А, соединение 47В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ =6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,00-4,78 (m, 1H), 4,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,24 (s, 5H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

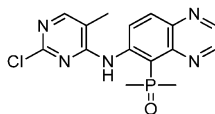
Соединение 47:



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 47В, соединение 47 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

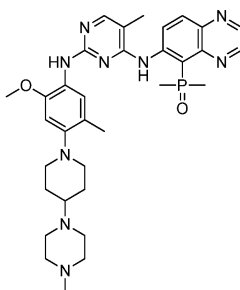
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,98 (dd, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,85 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J =1,8 Гц, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J =9,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (t, J =6,6 Гц, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,69 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (d, J =7,6 Гц, 6H).

Пример 48. Соединение 48А



Соединение 34А (100 мг, 242 мкмоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатрициклогексана растворяли в воде и 1,4-диоксане, а затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8,87 мг, 12,1 мкмоль) и K_2CO_3 (66,9 мг, 484 мкмоль). Реакционный раствор нагревали до температуры 110°C и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, добавляли этилацетат, промывали три раза с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения 48А.

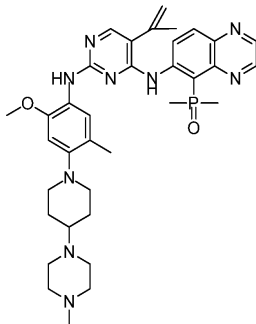
Соединение 48



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 34С, соединение 48 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

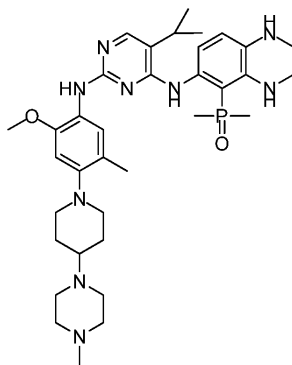
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,03 (br s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,18 (d, J =9,41 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,98-4,00 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (br d, J =10,51 Гц, 5H), 3,70 (br d, J =10,27 Гц, 3H), 3,27-3,37 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,48-2,65 (m, 4H), 2,36 (d, J =12,59 Гц, 6H), 2,20 (d, J =14,55 Гц, 7H).

Пример 49. Соединение 49А



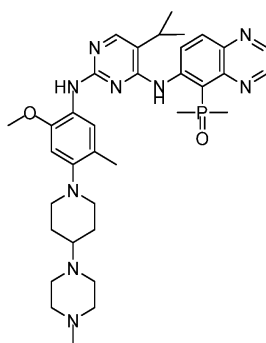
Соединение 34 (150 мг, 215 мкмоль, 1 экв.) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (72,5 мг, 431 мкмоль) добавляли к смешанному растворителю из диметилового эфира этиленгликоля и воды, затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24,9 мг, 21,60 мкмоль) и Na_2CO_3 (45,7 мг, 431 мкмоль) и перемешивали при 90°C в течение 6 ч в защитной атмосфере газообразного азота. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли DCM и промывали три раза водой. Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения 49А.

Соединение 49В



Соединение 49А (90 мг, 113,71 мкмоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли влажный палладий на угле (20 мг, 113,71 мкмоль, чистота 10%, содержание воды 50%). Реакционную систему продували с помощью водородного баллона и перемешивали при 20-30°C в течение 18 ч при атмосферном давлении. После завершения реакции реакционную систему фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 49В.

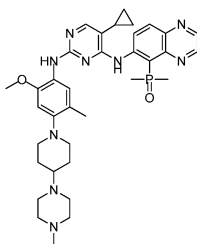
Соединение 49



MnO_2 (39,4 мг, 453 мкмоль, 10 экв.) добавляли к раствору соединения 49В (30 мг, 45,33 мкмоль, 1 экв.) в толуоле и смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь разбавляли путем добавления DCM и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью тонкослойной хроматографии с получением соединения 49.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =9,14 (dd, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,83 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J =9,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (br d, J =13,2 Гц, 2H), 2,84-2,48 (m, 10H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (br d, J =12,0 Гц, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,34(d, J =6,8 Гц, 6H).

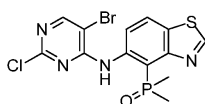
Пример 50.
Соединение 50



Соединение 34 (0,1 г, 143 мкмоль, 1 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (49,4 мг, 575,87 мкмоль, 4 экв.) добавляли к смешанному растворителю из толуола и воды и добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,23 мг, 14,4 мкмоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфин (8,07 мг, 28,7 мкмоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (76,4 мг, 359,9 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в защитной атмосфере газообразного азота. После завершения реакции реакционную систему разбавляли путем добавления DCM и промывали один раз с помощью воды, а органическую фазу высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью кислотной препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения 50.

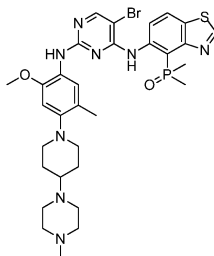
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =9,19 (dd, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J =1,7 Гц, 1H), 8,75 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,52 (br s, 1H), 7,96 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (br d, J =11,7 Гц, 2H), 3,02 (br s, 8H), 2,71 (br t, J =11,7 Гц, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 9H), 2,04 (br d, J =11,0 Гц, 2H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 2H).

Пример 51. Соединение 51A



Кроме замены соединения 2,4,5-трихлорпиримидина соединением 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и замены соединения 1C соединением 42B, соединение 51A получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

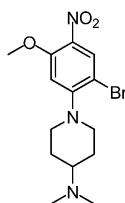
Соединение 51



Кроме замены соединения 1D соединением 51A и замены соединения 1F соединением 34C, соединение 51 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

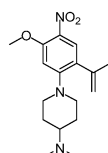
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,55 (dd, J =9,17, 3,42 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J =9,17 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (dt, J =3,21, 1,64 Гц, 2H), 2,63-2,98 (m, 10H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01 (br s, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H).

Пример 52. Соединение 52A



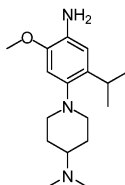
Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диазапиро[5.5]ундекана соединениями 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и N,N-диметилпиперидин-4-амин, соединение 52A получали в соответствии со способом получения соединения 1E.

Соединение 52B



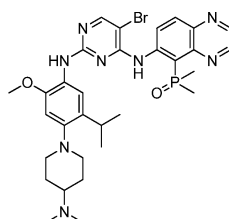
Соединение 52A (0,1 г, 279 мкмоль, 1 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (234 мг, 1,40 ммоль, 5 экв) растворяли в смешанном растворителе DME и H₂O и добавляли Pd(PPh₃)₄ (32,2 мг, 27,9 мкмоль, 0,1 экв) и Na₂CO₃ (59,1 мг, 558 мкмоль, 2 экв.). Реакционную систему продували 3 раза с помощью газообразного азота и перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли DCM, промывали три раза водой и разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением соединения 52B.

Соединение 52C



Кроме замены соединения 49A соединением 52B соединение 52C получали в соответствии со способом получения соединения 49B.

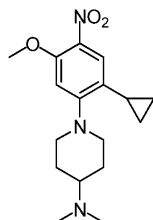
Соединение 52



Кроме замены соединения 1D соединением 34A и замены соединения 1F соединением 52C, соединение 52 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

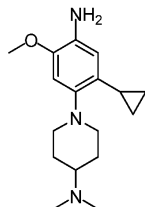
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 0,96 (d, J=6,85 Гц, 6H), 1,74-1,86 (m, 2H), 2,10 (br d, J=12,47 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,85 (br t, J=11,19 Гц, 3H), 3,13 (br d, J=11,86 Гц, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,29 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,83 Гц, 1H), 8,85 (d, J=1,83 Гц, 1H).

Пример 53. Соединение 53A



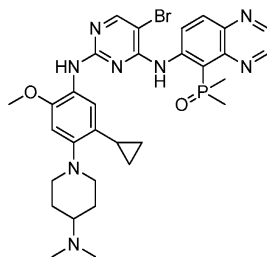
Кроме замены соединения 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана соединением циклопропилбороновой кислоты соединение 53A получали в соответствии со способом получения соединения 52B.

Соединение 53B



Кроме замены соединения 1E соединением 53A, соединение 53B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

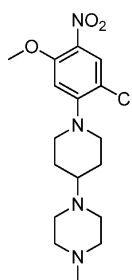
Соединение 53



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 53В, соединение 53 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 0,28 (br d, $J=3,91$ Гц, 2H), 0,59 (br d, $J=7,83$ Гц, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,16 (d, $J=14,43$ Гц, 9H), 2,78 (s, 6 H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,05 (br t, $J=11,86$ Гц, 1H), 3,47 (br d, $J=12,23$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,95 (d, $J=9,54$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,80 (d, $J=1,83$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J=1,83$ Гц, 1H).

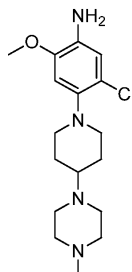
Пример 54. Соединение 54А



Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диазапиридо[5.5]ундекана соединениями 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина, соединение 54А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=6,79$ (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24-2,76 (m, 8H), 2,72 (br s, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,02 (br d, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H).

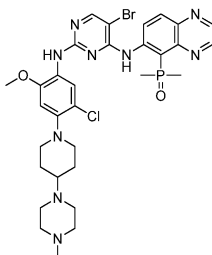
Соединение 54В



Кроме замены соединения 1Е соединением 54А соединение 54В получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,04$ (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,65 (br d, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,66 (br s, 4H), 2,56-2,37 (m, 5 H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (br d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

Соединение 54

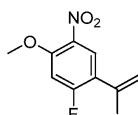


Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 11В соединение 54 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,88$ (dd, $J=4,2, 9,4$ Гц, 1H), 8,85 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,39 (br d, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,95-2,56 (m, 10 H), 2,48 (br t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (d, $J=14,4$ Гц, 6H), 2,01 (br d, $J=11,6$ Гц, 2H),

1,82-1,67 (m, 2H).

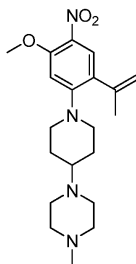
Пример 55. Соединение 55А



Кроме замены соединения 52А соединением 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола соединение 55А получали в соответствии со способом получения соединения 52В.

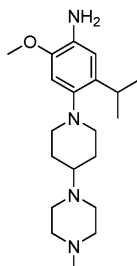
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,95 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J=12,3 Гц, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Соединение 55В



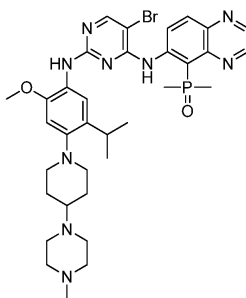
Кроме соответственной замены соединений 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана соединениями 55А и 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина соединение 55В получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

Соединение 55С



Кроме замены соединения 49А соединением 55В соединение 55С получали в соответствии со способом получения соединения 49В.

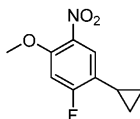
Соединение 55



Кроме замены соединения 1D соединением 34A и замены соединения 1F соединением 55C соединение 55 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,83 (d, J=1,8 Гц, 2H), 8,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,08 (br d, J=10,9 Гц, 2H), 2,91-2,47 (m, 1H), 2,79 (br t, J=11,1 Гц, 8H), 2,41 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (d, J=14,4 Гц, 6H), 2,03 (br d, J=11,0 Гц, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,30 (s, 2H), 0,95 (br d, J=6,8 Гц, 6H).

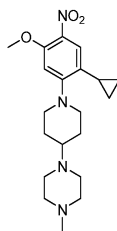
Пример 56. Соединение 56А



Кроме замены соединения 52А соединением 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола соединение 56А получали в соответствии со способом получения соединения 53А.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,09-0,94 (m, 2H), 0,81-0,65 (m, 2H).

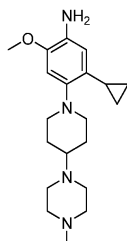
Соединение 56В



Кроме соответственной замены соединения 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола и 3-метил-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекана соединениями 56А и 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина, соединение 56В получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,51 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (br d, J =12,0 Гц, 2H), 2,83-2,45 (m, 11H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,07-0,94 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 2H).

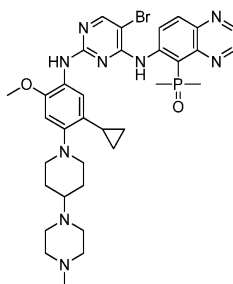
Соединение 56С



Кроме замены соединения 1Е соединением 56В соединение 56С получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =6,62-6,51 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 3H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,81-2,40 (m, 12 H), 2,32 (s, 3H), 1,93 (brd, J =11,5 Гц, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,67-0,53 (m, 2H).

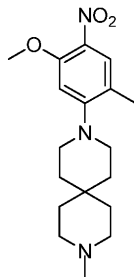
Соединение 56



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 56С соединение 56 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,85-8,79 (m, 2H), 8,77 (d, J =1,8 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98-7,86 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (br d, J =11,7 Гц, 2H), 2,87-2,49 (m, 10 H), 2,42 (br t, J =11,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (d, J =14,4 Гц, 6H), 2,02 (br d, J =10,9 Гц, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,42-1,07 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 2H), 0,56 (br d, J =7,8 Гц, 2H), 0,25 (br d, J =3,8 Гц, 2H).

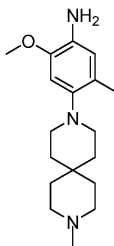
Пример 57. Соединение 57А



Кроме замены соединения 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола соединением 1-фтор-5-метокси-2-метил-4-нитробензола соединение 57А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 4H), 2,33 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,61-1,53 (m, 8H).

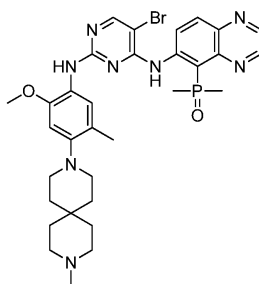
Соединение 57В



Кроме замены соединения 1Е соединением 57А соединение 57В получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =6,62 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 4H), 2,41 (br s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 8H).

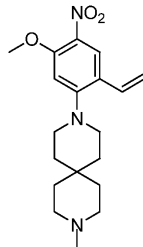
Соединение 57



Кроме замены соединения 1D соединением 34А и замены соединения 1F соединением 57В соединение 57 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,89 (dd, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,81 (d, J =1,7 Гц, 1H), 8,77 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (br s, 4H), 2,89-2,82 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,12 (d, J =14,2 Гц, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,84 (br s, 4H), 1,73 (br s, 4H).

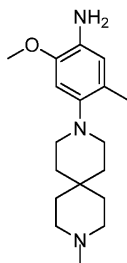
Пример 58. Соединение 58А



Кроме замены соединения 1-хлор-2-фтор-4-метокси-5-нитробензола соединением 1-фтор-5-метокси-4-нитро-2-винилбензола соединение 58А получали в соответствии со способом получения соединения 1Е.

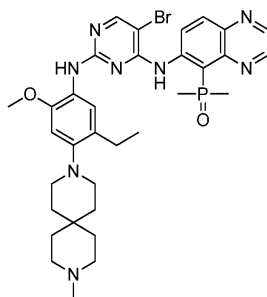
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,03 (s, 1H), 6,64 (dd, J =11,0, 17,9 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,61 (dd, J =1,1, 17,7 Гц, 1H), 5,19 (dd, J =1,1, 10,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (td, J =5,5, 15,1 Гц, 8H).

Соединение 58В



Кроме замены соединения 49А соединением 58А соединение 58В получали в соответствии со способом получения соединения 49В.

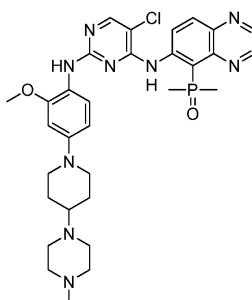
Соединение 58



Кроме замены соединения 1D соединением 34A и замены соединения 1F соединением 58B соединение 58 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,88-8,82 (m, 2H), 8,80 (d, J =1,7 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,13 (br s, 4H), 2,92-2,83 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,49 (q, J =7,6 Гц, 2H), 2,14 (d, J =14,4 Гц, 6H), 1,85 (br s, 4H), 1,74 (br s, 4H), 0,84 (br t, J =7,5 Гц, 3H).

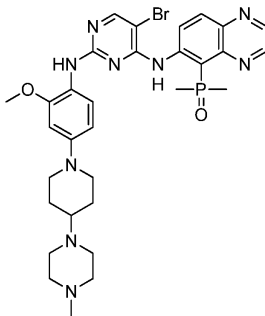
Пример 59. Соединение 59



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 8E и 3D соединение 59 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =9,08 (d, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,79 (d, J =1,8 Гц, 1H), 8,75 (d, J =1,8 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J =8,7 Гц, 1H), 6,63 (d, J =2,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J =2,3, 8,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,70 (d, J =12,2 Гц, 2H), 2,69 (t, J =11,6 Гц, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (d, J =12,2 Гц, 2H), 1,67 (q, J =3,7, 12,0 Гц, 2H).

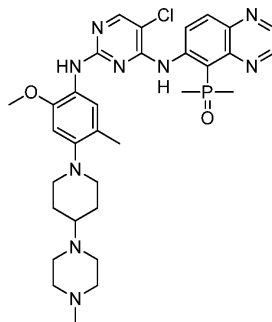
Пример 60. Соединение 60



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 34A и 3D соединение 60 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,98 (dd, J =4,2, 9,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,78 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J =9,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J =8,7 Гц, 1H), 6,67 (d, J =2,4 Гц, 1H), 6,50 (dd, J =2,4, 8,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (br d, J =12,7 Гц, 2H), 2,97-2,61 (m, 10 H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (br d, J =12,3 Гц, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H).

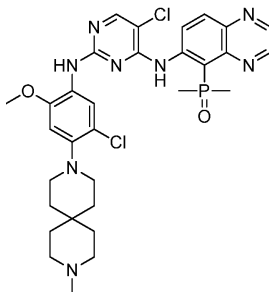
Пример 61. Соединение 61



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F соединениями 8E и 34C соединение 61 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400М Гц, CD_3OD) $\delta=9,05$ (dd, $J=4,2, 9,5$ Гц, 1H), 8,80 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (br d, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,01-2,54 (m, 11 H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (br d, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H).

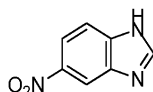
Пример 62. Соединение 62



Кроме замены соединения 1D соединением 8E соединение 62 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=12,92$ (s, 1H), 9,08-8,94 (m, 1H), 8,87 (dd, $J=2,0, 9,2$ Гц, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,04 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65-1,54 (m, 8H); LC-MS (ESI): масса/заряд: 655,0 $[\text{M}+1]$.

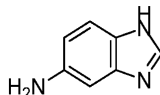
Сравнительный пример 1. Сравнительное соединение 1A



Растворяли 4-нитробензол-1,2-диамин (10 г, 65,30 ммоль) в HCOOH (9,03 г, 187,92 ммоль, 7,40 мл) и добавляли раствор хлористоводородной кислоты (5 М, 100,00 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционный раствор доводили до нейтральности с помощью 2 М раствора гидроксида натрия и осаждали большое количество твердых веществ. После фильтрации осадок на фильтре высушивали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из воды с получением сравнительного соединения 1A.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) $\delta=8,55$ (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H).

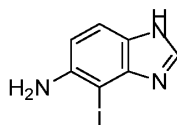
Сравнительное соединение 1B



Кроме замены соединения 1E сравнительным соединением 1A, сравнительное соединение 1B получали в соответствии со способом получения соединения 1F.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) $\delta=7,93$ (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H).

Сравнительное соединение 1C

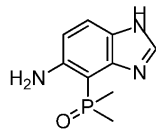


Сравнительное соединение 1B (7,8 г, 58,58 ммоль) растворяли в 100 мл AcOH , добавляли йод (14,87

г, 58,58 ммоль) и ацетат натрия (9,61 г, 117,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции уксусную кислоту удаляли с помощью концентрирования при пониженном давлении и реакционную смесь доводили до pH приблизительно 9 с помощью 1 М раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, а органическую фазу собирали и высушивали. После концентрирования получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии с получением сравнительного соединения 1С.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₆) δ=8,00 (s, 1H), 7,34 (m, J=8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 1H).

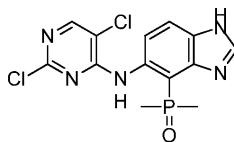
Сравнительное соединение 1D



Кроме замены соединения 1B сравнительным соединением 1С и замены соединения 1F соединением 31В, сравнительное соединение 1D получали в соответствии со способом получения соединения 1С.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₆) δ=7,88 (s, 1H), 7,44 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,99 (s, 1H).

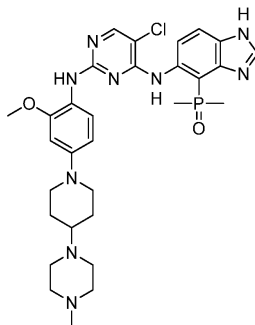
Сравнительное соединение 1E



Кроме замены соединения 1С сравнительным соединением 1D сравнительное соединение 1E получали в соответствии со способом получения соединения 1D.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,84 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 8,43-8,36 (m, 3H), 7,82 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Сравнительное соединение 1



Кроме соответственной замены соединений 1D и 1F сравнительным соединением 1E и соединением 3D сравнительное соединение 1 получали в соответствии со способом получения соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₆) δ=8,50 (s, 1H), 8,36-8,08 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 1H), 7,59 (br s, 1H), 6,63 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,24 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (br d, J=11,9 Гц, 2H), 3,13-2,78 (m, 8H), 2,76-2,56 (m, 6H), 2,01 (br d, J=14,1 Гц, 8H), 1,80-1,59 (m, 2H).

Экспериментальный пример 1. Эксперимент в отношении ферментативной активности (1)

Процедура проведения эксперимента

1. Получение соединения

1) Помещали 10 мкл соединений, подлежащих испытанию, и эталонные соединения, разбавленные до 10 мМ, в планшет Echo LDV и разбавляли их в соответствии с профилем соединения с помощью Echo.

2. Стадии реакции

1) Получали 1×буфер для ферментативной реакции: 1×ферментный буфер, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT (дитиотреитол), вода.

2) Перемешанный раствор 10 нМ фермента (конечная концентрация 5 нМ) и 2 мкМ субстрата (конечная концентрация 1 мкМ) и раствор, содержащий только субстрат, получали с разбавленным буфером для ферментативной реакции.

3) Добавляли 5 мкл субстрата в A1-H1, J24-P24 (номер положения лунки) и добавляли 5 мкл смеси фермента и субстрата в оставшиеся лунки.

4) Проводили центрифугирование при 1000 об/мин при 23°C в течение 30 с.

5) Проводили инкубирование при 23°C в течение 15 мин.

6) Добавляли 5 мкл 40 мкМ АТР (EGFR (Δ19del/T790M/C797S), конечная концентрация АТР 20 мкМ, полученного с 1×раствором ферментного буфера.

- 7) Центрифугирование проводили при 1000 об/мин. при 23°C в течение 30 с.
- 8) Проводили инкубирование при 23°C в течение 60 мин.
- 9) Добавляли 10 мкл 250 нМ антитела ТК-криптата (конечная концентрация 125 нМ) и 1×D2 (конечная концентрация с кратностью 1/2), полученных с помощью буфера для обнаружения.
- 10) Проводили центрифугирование при 1000 об/мин при 23°C в течение 30 с.
- 11) Проводили инкубирование при 23°C в течение 60 мин.
- 12) Данные считывали с помощью Envision и рассчитывали соотношение с получением IC₅₀ соединения для подавления ферментативной активности.

Результаты экспериментов: IC₅₀ соединений по настоящей заявке для подавления ферментативной активности EGFR (Δ19del/T790M/C797S) показаны в табл. 1.

Вывод: из табл. 1 видно, что предпочтительные соединения по настоящей заявке оказывают сильные подавляющие эффекты в отношении ферментативной активности EGFR (Δ19del/T790M/C797S).

Экспериментальный пример 2. Эксперимент в отношении ферментативной активности (2)

1. Градиентное разбавление соединения: брали 40 мкл раствора тестового соединения (которое было разбавлено до 0,1 мМ) и эталонного соединения (при 0,1 и 0,03 мМ) соответственно и добавляли в 384-луночный планшет Echo PP. Разбавление и перенос соединений выполняли с помощью Echo от Labcyte Inc. с трехкратным градиентом концентрации, 11 точек дозы всего и 100 нл соединений на лунку. Максимальная концентрация тестовых соединений в киназных реакционных растворах составляла 1000 нМ. Максимальная концентрация эталонного соединения (кризотиниб и AP26113) в киназном реакционном растворе составляла 1000 нМ. Максимальная концентрация эталонного соединения (AZD9291) в киназном реакционном растворе составляла 300 нМ.

2. Ферментативная реакция

(1) В 384-луночном тестовом планшете, за исключением лунок A1-H1 и I24-P24 добавляли в каждую лунку 5 мкл перемешанного раствора 2×EGFR WT и пептида ТК (0,1 нМ EGFR WT, 2 мкМ ТК) или 5 мкл перемешанного раствора 2×EGFR C797S T790M L858R и пептида ТК (0,4 нМ EGFR C797S/T790M/L858R, 2 мкМ ТК); добавляли 5 мкл киназного реакционного буферного раствора в лунки A1-H1 и I24-P24 в качестве контроля 100% подавления. Планшет центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 60 с. Тестовый планшет инкубировали при 23°C в течение 15 мин.

(2) В тестовый планшет добавляли 5 мкл 2×раствора ATP (EGFR WT: ATP при 50 мкМ; EGFR (C797S/T790M/L858R): ATP при 20 мкМ) в каждую лунку и центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 60 с.

(3) Тестовый планшет накрывали герметизирующей пленкой и инкубировали при 23°C в течение 90 мин.

(4) В тестовые планшеты добавляли 2×раствор для обнаружения (4 нМ антитела ТК и 125 нМ XL665), 10 мкл на лунку, и центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 60 с, и накрывали герметизирующей пленкой, полученное инкубировали при 23°C в течение 60 мин.

(5) Планшеты считывали на многоканальном детекторе Envision.

Анализ данных. Анализ данных проводили по формуле 205 с применением программного обеспечения XLfit с получением IC₅₀ соединений.

Результаты экспериментов. IC₅₀ соединений по настоящей заявке для подавления ферментативной активности EGFR (WT) и EGFR (C797S/T790M/L858R) показаны в табл. 1.

Вывод. Из табл. 1 видно, что соединения по настоящей заявке характеризуются лучшей селективностью в отношении ферментативной активности EGFR (WT) и лучшим подавлением ферментативной активности EGFR (C797S/T790M/L858R).

Таблица 1

Соединения примеров	EGFR (WT) IC ₅₀ (нМ)	EGFR (Δ19del/T790M/C797S) IC ₅₀ (нМ)	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC ₅₀ (нМ)
1	-	2,64	-
2	-	0,613	-
5	-	1,63	-
6	-	2,54	-
8	-	0,792	-
9	-	0,485	-
13	-	5,79	-
16	-	0,491	-
17	-	856	-
18	-	25,3	-
19	-	12,9	-
20	-	<0,0508	-
21	-	30,6	-
23	-	0,0517	-
25	-	1,79	-
26	-	0,679	-
28	-	185	-
29	-	67,6	-
34	7,92	0,218	0,16
41	5,12	0,212	0,26
44	11	0,281	0,21

Экспериментальный пример 3. Эксперимент по антипролиферативному эффекту в отношении клеток (1)

Экспериментальный способ

1) Культивирование и пересевание клеток

(1) Среда A431: 88% DMEM + 10% фетальной бычьей сыворотки + 1% L-глутамин + 1% двойного антитела

(2) Клетки A431 выделяли и пересевали каждые 3-4 дня, при этом количество клеток для 3-дневного посева составляло 5e6 клеток на колбу для культивирования T75, и количество клеток для 4-дневного посева составляло 3e6 клеток на колбу для культивирования T75.

2) День 1. Получение планшета с клетками

(1) Фосфатный буфер, трипсин и культуральную среду помещали на водяную баню при 37°C для предварительного нагрева.

(2) Исходную среду удаляли из колбы для культивирования клеток и промывали один раз с помощью 6 мл PBS.

(3) Переливали пипеткой 5 мл фосфатного буфера в колбу для культивирования для промывания клеток (пересев 17), а затем жидкость отбрасывали.

(4) В колбу для культивирования клеток добавляли 3,5 мл трипсина и при осторожном встряхивании удаляли трипсин после полного контакта с клетками, а затем колбу для культивирования помещали в инкубатор, содержащий 5% CO₂, при 37°C в течение приблизительно 1 мин;

(5) Клетки ресуспендировали в 10 мл среды для культивирования клеток и отбирали приблизительно 0,6 мл клеточной суспензии для подсчета (ViCell XR);

(6) Клеточную суспензию разбавляли средой до плотности клеток, составляющей 5e4 клеток на мл, которая требовалась для посева (концентрация клеток: 2500 клеток на лунку);

(7) 100 мкл фосфатного буферного раствора добавляли в каждую лунку по краю клеточного планшета, при этом 50 мкл клеточной суспензии добавляли в другие лунки, и планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе, содержащем 5% CO₂, при 37°C.

3) День 2. Добавление дозы

(1) 9 мкл соединения (концентрация: 1 мМ) добавляли в неглубокий луночный планшет для Echo.

(2) Неглубокий луночный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 с и планшет с клетками извлекали из инкубатора.

(3) В соответствии со схемой микропланшета соединения разбавляли при трехкратном градиенте концентрации с помощью Echo, каждое соединение разбавляли до 10 градиентов концентрации и 250 нл разбавленных соединений соответственно добавляли в клеточный планшет, а затем клеточный планшет возвращали в инкубатор и дополнительно инкубировали в течение 3 дней.

4) День 5. Добавление CTG и считывание планшета

(1) После инкубации в течение 72 ч 25 мкл CellTiter Glo добавляли в каждую лунку клеточного планшета с последующим встряхиванием планшета в течение 10 мин в темноте.

(2) Планшет считывали на Envision.

Анализ данных: С помощью компьютерной аппроксимации соответствующую концентрацию соединения при уровне подавления 50% регистрировали как IC₅₀ соединения для подавления клеточной активности.

Результаты экспериментов:

IC₅₀ соединений по настоящей заявке для подавления активности клеток A431 показаны в табл. 2.

Вывод:

Из табл. 2 видно, что соединения по настоящей заявке характеризуются хорошей селективностью в отношении клеток A431.

Экспериментальный пример 4. Эксперимент по антипролиферативному эффекту на клетках (2)

Экспериментальный способ

Для суспензии клеток Ba/F₃ (EGFR Δ19del/T790M/C797S)

Соединения, подлежащие тестированию, разбавляли при трехкратном градиенте концентрации с помощью Echo и получали 10 значений концентраций дозы от 10 мкМ до 0,508 нМ. Соединения переносили в 384-луночный планшет с 125 нл соединения на лунку. Плотность клеток регулировали и высевали 2000 клеток Ba/F₃ (EGFR Δ19del/T790M/C797S) в каждую лунку в объеме 50 мкл, инкубировали в инкубаторе с CO₂ при 37°C в течение 3 дней. Через 3 дня добавляли 25 мл реагента для обнаружения.

Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем считывали с помощью Envision.

Анализ данных:

Показания преобразовывали в степень ингибирования (%) с помощью следующей формулы:

$$(\text{Max-Sample})/(\text{Max-Min}) \times 100\% / ((\text{максимальная концентрация-показание образца})/(\text{максимальная концентрация-минимальная концентрация}) \times 100\%)$$

Данные IC₅₀ получали с помощью аппроксимации параметрической кривой (модель 205 в Activity Base, IDBS).

Результаты экспериментов:

Значения IC₅₀ соединений по настоящей заявке для подавления активности клеток Ba/F₃ (EGFR Δ19del/T790M/C797S) показаны в табл. 2.

Вывод:

Из табл. 2 видно, что предпочтительные соединения по настоящей заявке оказывают сильный подавляющий эффект на клетки Ba/F₃ с тремя мутациями (EGFR Δ19del/T790M/C797S). Сравнительный пример 1 почти не оказывает подавляющего эффекта на клетки Ba/F₃ с тремя мутациями (EGFR Δ19del/T790M/C797S).

Экспериментальный пример 5. Эксперимент в отношении подавления фосфорилирования клеток

Экспериментальный способ

Тестовые соединения и эталонные соединения разбавляли с помощью 100% DMSO до 10 мМ или 1 мМ, а затем проводили градиентное разбавление с помощью Echo по 150 нл на лунку, с трехкратным градиентом концентрации и кривой доза-ответ с десятью точками дозы. Конечная концентрация соединений составляла 100 мкМ или 10 мкМ. Клетки суспензии центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хэнкса и добавляли в 384-луночный планшет, содержащий соединения при 10 мкл/120000/лунка (плотность клеток $1,2 \times 10^7$), с последующим центрифугированием при 1200 об/мин в течение 30 с и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Добавляли 5 мкл EGF (который разбавили 0,1% сбалансированным солевым раствором Хэнкса в BSA) в каждую лунку, в которой конечная концентрация EGF составляла 1 мкМ. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 30 с и инкубировали при 37°C в течение 20 мин. Добавляли 5 мкл 4× буфера для лизиса, содержащего блокирующий раствор, к каждой лунке, а затем планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 30 с и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Добавляли 5 мкл смесь 0,25×Eu и D2 в каждую лунку и планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 30 с, накрывали герметизирующей светозащитной пленкой и инкубировали при комнатной температуре (22-26°C) в течение 4-24ч. Сигналы флуоресценции считывали при 665 нм/620 нм с помощью ридера для микропланшетов.

Результаты экспериментов.

Значения IC₅₀ соединений по настоящей заявке для подавления активности фосфорилирования клеток pEGFR Ba/F₃ (EGFR Δ19del/T790M/C797S) показаны в табл. 2.

Вывод:

Поскольку самопроизвольное фосфорилирование EGFR, а именно димеризация, может активировать его киназный путь, расположенный внутри клетки, а множество опухолей имеют высокую или аномальную экспрессию EGFR, это играет очень важную роль в развитии злокачественных опухолей. Подавление активности клеток pEGFR Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S) может демонстрировать наиболее наглядный подавляющий эффект соединения в отношении фосфорилирования в модели тройной мутантной клетки Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S) с тем, чтобы специфически провести скрининг соединений in vitro. Из табл. 2 видно, что соединения по настоящей заявке характеризуются превосходным подавляющим эффектом в отношении активности фосфорилирования клеток Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S), при этом сравнительный пример 1 почти не оказывает подавляющего эффекта на фосфорилирование клеток Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S).

Таблица 2

Тестовые соединения	Антипролиферативный эффект в отношении клеток A431 EGFR WT	Антипролиферативный эффект в отношении клеток Ba/F ₃ (Δ19del/T790M/C7	Эффект в отношении фосфорилирования клеток EGFR Ba/F ₃ (Δ19del/T790M/C7
	IC ₅₀ (нМ)	97S) IC ₅₀ (нМ)	97S) IC ₅₀ (нМ)
2	811	178	68
3	3239	638	187
4	3751	556	278
5	890	313	96
6	997	361	187
7	-	-	533
8	-	275	133
9	282	149	149
10	-	6026	-
11	-	180	-
12	1256	239	203
13	>10000	3620	1725
14	-	351	-
15	-	583	-
16	-	211	-
17	-	4753	-
18	-	1646	-
19	-	1220	-
20	-	214	-
21	-	1959	-
22	-	249	-
23	-	103	34
24	-	4085	-
25	-	642	-
26	-	764	-
27	-	2713	-
28	-	2657	-
29	-	1594	-
30	-	290	-
31	-	242	-
32	-	79	57
33	-	162	-
34	154	22	19
35		533	
36	168	45	25
37	357	56	94
38	-	371	-
39	-	187	195
40	561	31	24
41	245	9	25
42	-	442	-
43	-	496	-
44	-	-	9
45	-	87	27
48	-	152	-
51	-	36	-
54	-	39	-
57	-	26,8	-
58	-	18,6	-
59	534	54,3	534
60	271	47,6	271
61	58	32,2	58
Сравнительный пример 1	-	>5000	1014,0

Экспериментальный пример 6. Исследование в отношении эффективности in vivo (1)

Экспериментальный способ

Эксперимент по эффективности in vivo проводили на "голых" мышах BALB/c с ксенотрансплантами (CDX), полученными из подкожно имплантированных Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S). "Голых" мышей BALB/c, самок, возрастом 6-8 недель с массой тела 18-20 г, содержали в среде, соответствующей SPF, и каждую клетку по отдельности вентилировали (5 мышей на клетку). Все клетки, подстилку и воду стерилизовали перед применением. Все животные имели свободный доступ к стандартному сертифицированному коммерческому и лабораторному корму. Всего 48 мышей, приобретенных у компании Beijing

Weitonglihua, использовали для исследования. Каждой мыши имплантировали клетки в правый бок для роста опухоли. Эксперимент начинали, когда средний объем опухоли достигал примерно 80-120 мм³. Тестовые соединения вводили перорально ежедневно, при этом соединение биргатиниба (15 мг/кг), соединение 34 (5, 15, 45 мг/кг соответственно) и соединение 41 (5, 15, 45 мг/кг соответственно) вводили в течение 13 последовательных дней. Данные показаны в табл. 3. Объем опухоли измеряли дважды в неделю с помощью двумерного штангенциркуля, измеряли в мм³ и рассчитывали по следующей формуле: $V=0,5a \times b^2$, где а и b представляют собой соответственно диаметр по длинной оси и диаметр по короткой оси опухоли. Противоопухолевую эффективность определяли с помощью деления среднего увеличения объема опухоли у животных, обработанных соединением, на среднее увеличение объема опухоли у необработанных животных. Применяли TGI (значение подавления опухоли) для оценки эффекта подавления роста опухоли тестируемого лекарственного средства in vivo, где TGI группы соединения биргатиниба (15 мг/кг) составляло 8,6%, TGI группы соединения 34 (45 мг/кг, введенных по отдельности) составляло 101%, и TGI группы соединения 41 (45 мг/кг, введенных по отдельности) составляло 109%.

На 14 день после введения группам для эксперимента по эффективности у мышей собирали плазму крови путем подчелюстного сбора крови перед последним введением и через 2 ч после последнего введения и образцы плазмы крови собирали у мышей через 1, 4, 8 и 24 ч после введения. Приблизительно 100 мкл крови собирали каждый раз, помещали в пробирку с антикоагулянтами и центрифугировали при 8000 об/мин в течение 7 мин для сбора плазмы крови, которую хранили при -80°C. Ткани легкого и опухоли мышей собирали через 2 ч после введения и хранили при -80°C, при этом опухоли разделяли на две части (где масса опухоли для анализа PD не превышала 100 мг) для обнаружения и анализа данных.

Результаты экспериментов см. табл. 3 и 4.

Таблица 3

Тестовые соединения	Доза	Объем опухоли (мм ³)						
		День 0	День 2	День 5	День 8	День 10	День 12	День 13
Холостой контроль	Нет данных	85	143	315	582	765	929	1048
Биргатиниб	15 мг/кг/день	84	124	292	477	646	880	965
Соединение 34	5 мг/кг/день	84	108	212	395	505	748	881
	15 мг/кг/день	84	76	107	126	176	292	326
	45 мг/кг/день	84	56	32	35	42	73	68
Соединение 41	5 мг/кг/день	84	103	203	348	485	707	814
	15 мг/кг/день	84	68	69	82	115	146	211
	45 мг/кг/день	84	47	24	7	4	0	0

Таблица 4

Тестовые соединения	Биргатиниб	Соединение 34	Соединение 41
Тестовые показатели			
Доза (мг/кг/день)	15,0	15,0	15,0
T _{1/2} (ч.)	5,57	10,0	20,5
AUC _{0-последний} (нМ.ч.)	32808	57037	121718
Плазма крови (нМ), 2 ч.	5177	3553	6990
Опухоль (нмоль/кг), 2 ч.	5807	16667	18567
Легкое (нмоль/кг), 2 ч.	10217	32533	29567

Вывод.

Соединения по настоящей заявке демонстрируют сильный противоопухолевый эффект в модели лекарственной устойчивости на "голых" мышах BALB/c с ксенотрансплантатами (CDX), полученными при подкожной имплантации Ba/F₃ (Δ19del/T790M/C797S). Период полувыведения и степень воздействия в плазме крови и тканях для соединений по настоящей заявке были в значительной степени улучшены, что указывало на то, что соединения по настоящей заявке характеризуются хорошим фармакокинетическим эффектом у мышей.

Экспериментальный пример 7. Фармакодинамическое исследование in vivo (2)

Экспериментальный способ

1. Культура клеток: клетки рака легкого PC-9 культивировали в виде монослоя in vitro, условия культивирования: RPMI-1640 (среда для культивирования клеток) плюс 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина культивировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. Клетки обычно расщепляли с помощью трипсина-EDTA дважды в неделю для пересева. Когда насыщенность клеток составляла 80-90%, а количество достигало требований, клетки собирали и подсчитывали. Плотность составляла 5×10⁶ клеток.

2. Инокуляция клеток. Инокулировали 0,2 мл (содержащего 5×10⁶ клеток) клеточной суспензии PC-9 (PBS: матрикель =1:1) подкожно в правый бок каждой мыши, всего 64 мыши. На 7 день после инокуля-

ции, когда средний измеренный объем опухоли достигал 169 мм³, животных произвольным образом иерархически группировали на основе объема опухоли и веса животного и начинали введение каждой группе. PBS представлял собой фосфатный буферный раствор, и матригель представлял собой матрицу.

3. Введение, доза. Дни 0-9: 50 мг/кг; дни 10-21: 25 мг/кг; пероральное введение; частота введения: один раз в день ×3 недели.

Измерение опухоли и экспериментальные показатели

Диаметр опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля. Формула для расчета объема опухоли являлась следующей: $V=0,5a \times b^2$, где а и b представляют собой диаметр по длинной оси и диаметр по короткой оси опухоли соответственно.

Противоопухолевый эффект соединения оценивали с помощью TGI (%).

Относительный объем опухоли (RTV) рассчитывали в соответствии с результатами измерения опухоли. Формула для расчета являлась следующей $RTV=V_t/V_0$, где V_0 представлял собой объем опухоли, измеренный во время введения группе (т.е. в DO), и V_t представлял собой объем опухоли соответствующей мыши, измеренный в определенное время. Данные собирали в один и тот же день для TRTV и CRTV.

TGI (%) отражал степень подавления роста опухоли.

$TGI (\%) = [(1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения в группе обработки} - \text{средний объем опухоли в начале введения в группе обработки})) / (\text{средний объем опухоли в конце обработки в контрольной группе с введением растворителя} - \text{средний объем опухоли в начале обработки в контрольной группе с введением растворителя})] \times 100\%$

После завершения экспериментов измеряли массу опухоли и рассчитывали TGI (%).

Результаты экспериментов: см. табл. 5. TGI соединения 34 на 23 день составлял 100%.

Таблица 5

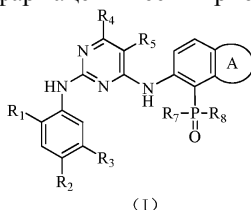
Тестовые соединения	Доза	Объем опухоли (мм ³)							
		День 0	День 2	День 6	День 9	День 13	День 16	День 20	День 23
Холостой контроль	/	186	257	285	326	482	527	637	921
Соединение 34	50 мг/кг (дни 0-9)	185	198	92	75	40	45	76	111
	25 мг/кг (дни 10-21)								
Соединение 41	50 мг/кг (дни 0-9)	184	198	54	44	36	30	37	42
	25 мг/кг (дни 10-21)								

Вывод.

В модели подкожно трансплантированной опухоли PC-9 ($\Delta 19\text{del}$) у мыши соединения по настоящей заявке оказывают значительный подавляющий эффект в отношении роста опухоли и эффект сокращения опухоли, что указывает на хорошие противоопухолевые эффекты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

кольцо А выбрано из фенила, тиенила, пиридила, пиразинила, пиразолила, циклопентанонила, циклопентенила, тиазолила, изотиазолила и пирролила, где указанные фенил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиразолил, циклопентанонил, циклопентенил, тиазолил, изотиазолил и пирролил необязательно замещены R₆;

R₁ выбран из H, галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где C₁₋₆алкил и C₁₋₆гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

R₂ выбран из H, галогена, CN, OH, NO₂, NH₂, C₃₋₁₂циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные NH₂, C₃₋₁₂циклоалкил и 3-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

R₃ выбран из H, галогена, C₃₋₆циклоалкилокси, -O(CH₂)_nNR_aR_b, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные C₁₋₆алкил и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

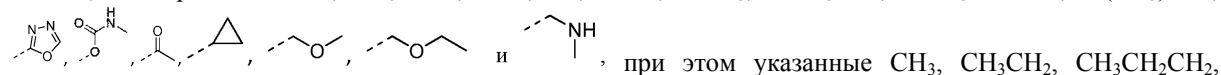
n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо выбран из H, C_{1-5} алкила и C_{1-5} гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O-, -S и -S(=O)₂-, и при этом указанные C_{1-5} алкил и C_{1-5} гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O-, -S- и -S(=O)₂-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

или в качестве альтернативы R_a и R_b связаны вместе с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из -C(=O)N(R)-, N, -O- и -S-;

R_4 представляет собой H;

R_5 выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$,



$(CH_3)_2CH$, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами;

или в качестве альтернативы R_4 и R_5 связаны вместе с образованием 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома, независимо выбранных из N, S или O, где 5-6-членное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 R-группами;

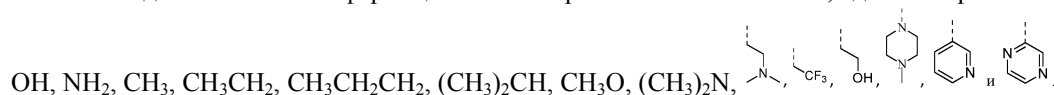
каждый из R_6 независимо выбран из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, =O, =S или C_{1-6} гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-;

каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из H или C_{1-6} алкила;

R выбран из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, фенил и 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R'-группами;

R' выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$, CH_3O , CF_3 , CHF_2 и CH_2F .

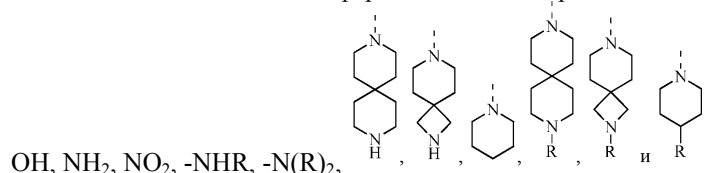
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R выбран из F, Cl, Br, I, CN,



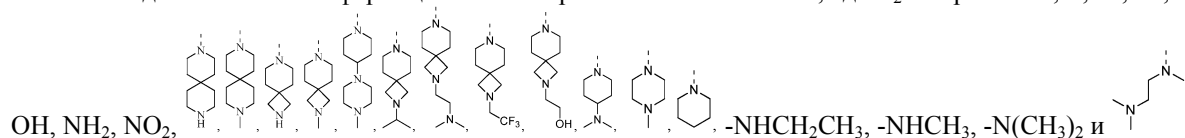
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R_1 выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} гетероалкила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} гетероалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, -O- и -S-, необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где R_1 выбран из H, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$, CH_3O , CH_3CH_2O , $CH_3CH_2CH_2O$ и $(CH_3)_2CHO$, где указанные CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$, CH_3O , CH_3CH_2O , $CH_3CH_2CH_2O$ и $(CH_3)_2CHO$ необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_2 выбран из H, галогена, CN,



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



7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R_6 выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$, CH_3O , =S и =O.

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

Chemical structures of various fused heterocyclic systems, including thiophene, furan, pyrrole, and pyridine derivatives, with dashed lines indicating attachment points.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где каждый из R_a и R_b неза-

висимо выбран из H , CH_3 , CH_3CH_2 , ,  и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, где указанные CH_3 , CH_3CH_2 , ,  и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ необязательно замещены 1, 2 или 3 R-группами.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R₃ выбран из H, F, Cl,

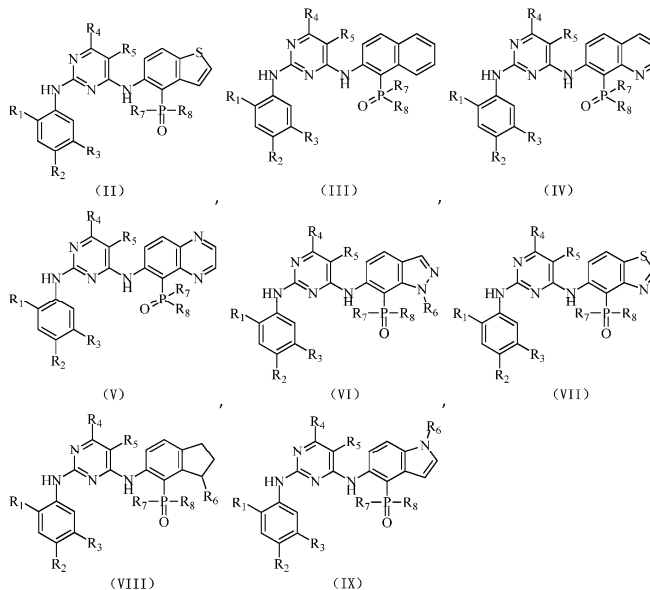
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R₅ выбран из H, Cl, Br, CN,

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

выбрана из

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где каждый из R₇ и R₈ независимо выбран из H или CH₃.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-13, которое выбрано из



где

R_1 определен в любом из пп.1 или 3-4,

R_2 определен в любом из пп.1 или 5-6,

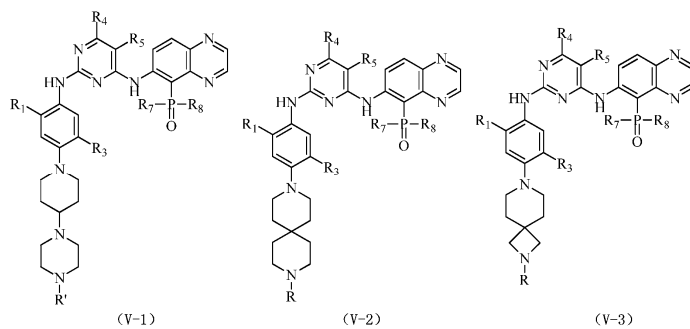
R_3 определен в п.1 или 10,

R_4 и R_5 определены в п.1 или 11,

R_6 определен в п.1 или 7,

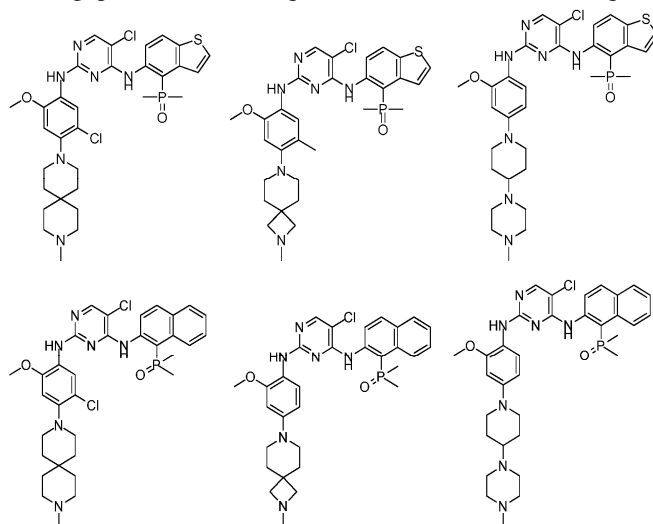
R_7 и R_8 определены в п.1 или 13.

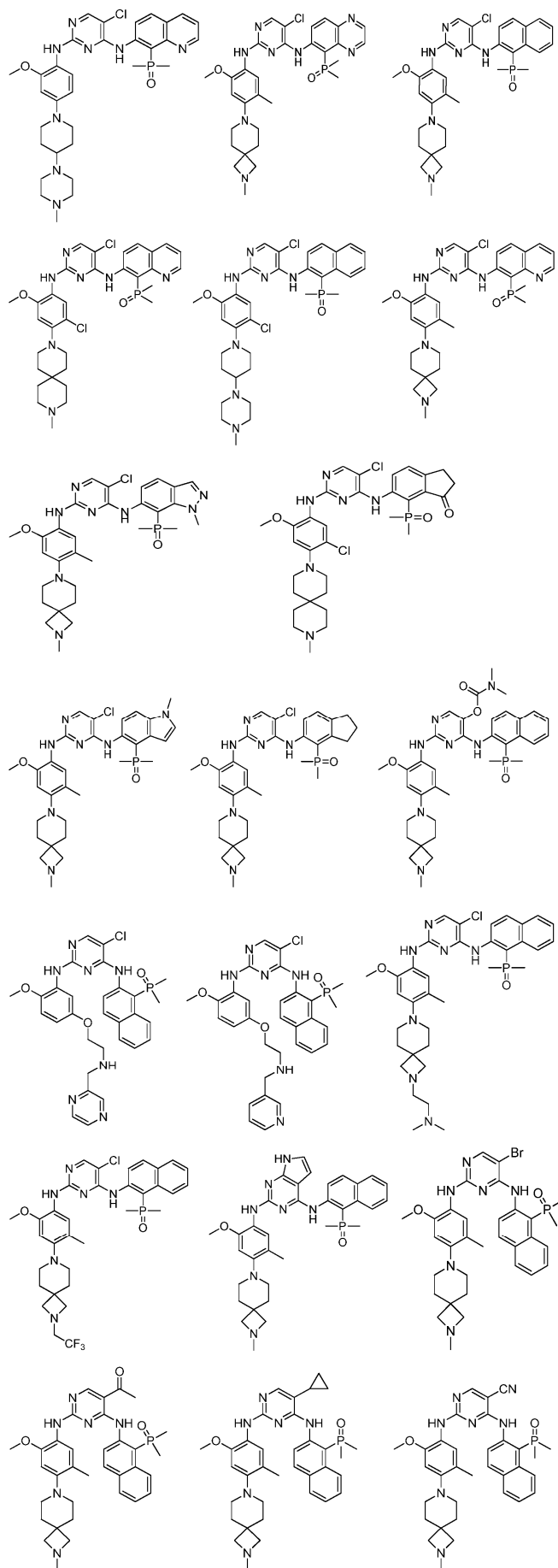
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.14, которое выбрано из

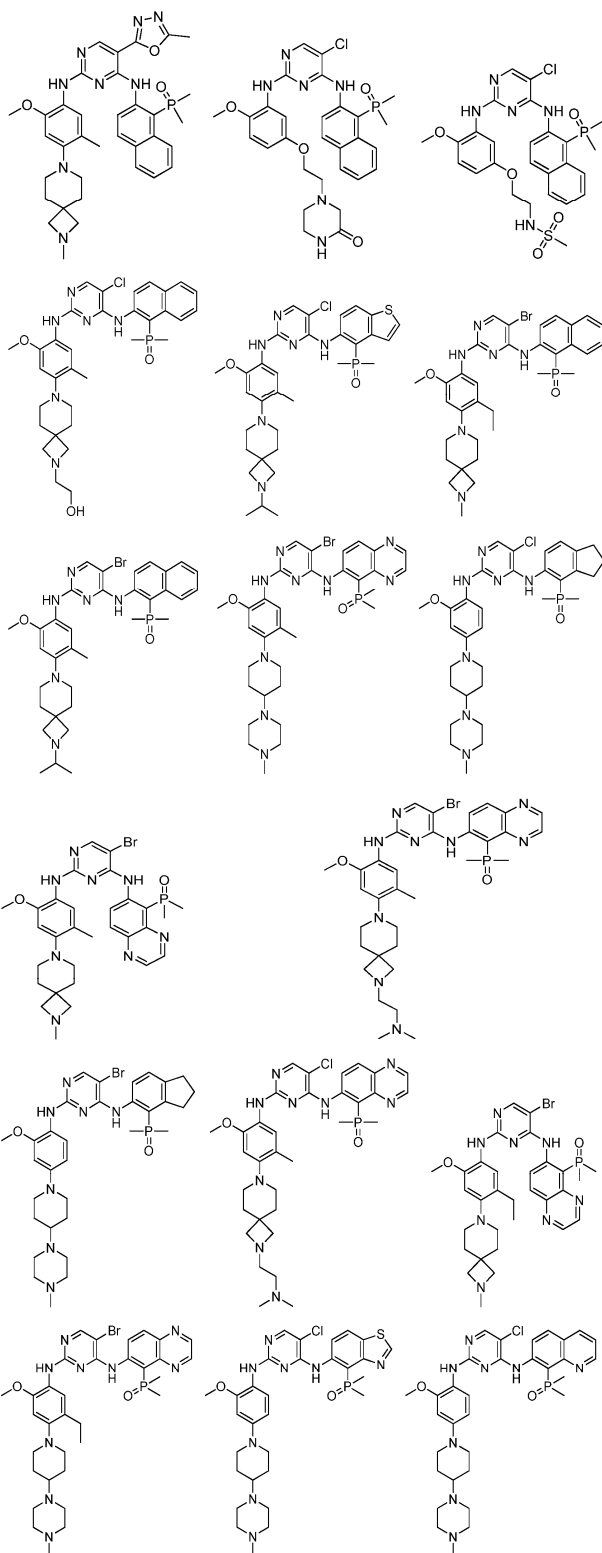


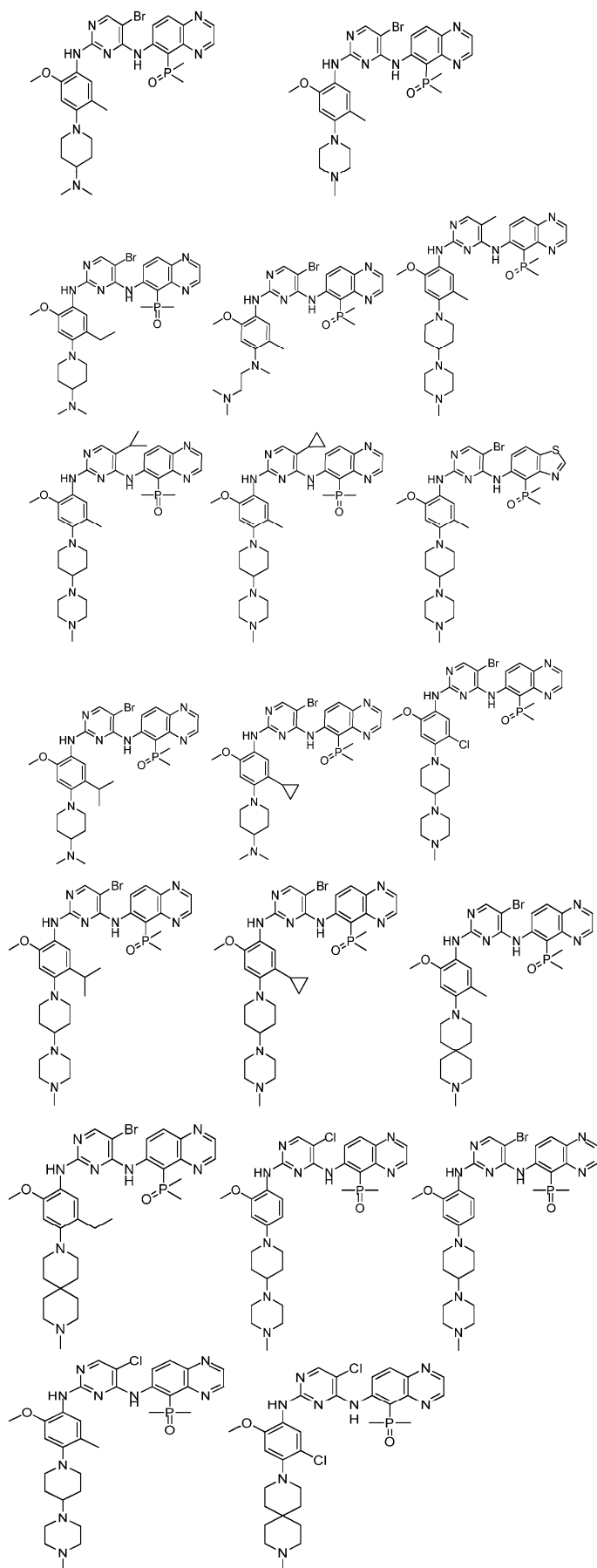
где R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R и R' определены в п.14.

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









17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 или фармацевтической композиции по п.17 для получения лекарственного препарата для лечения рака.
19. Применение по п.18, где рак представляет собой рак легкого.

