

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041747**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.29

(21) Номер заявки
201991528

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

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

(54) ИНГИБИТОРЫ G12C KRAS, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИСПОЛЬЗУЮЩИЙ ИХ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/438,334

(32) 2016.12.22

(33) US

(43) 2020.01.16

(86) PCT/US2017/067801

(87) WO 2018/119183 2018.06.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016164675
US-A1-2015239900
WO-A1-2015001076

(57) Изобретение относится к ингибиторам G12C KRAS для лечения рака, содержащей их фармацевтической композиции и способу лечения рака, в частности рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак аппендикса, колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак желудка, рак полости носа или рак желчных протоков.

041747

B1

B1

041747

Родственные заявки

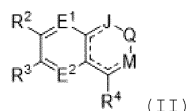
Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/438334, поданной 22 декабря 2016 г., описание которой, таким образом, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Уровень техники

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

Краткое описание

В данном документе предусмотрены соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли



где E¹ представляет собой N или CR¹;

E² представляет собой CR¹;

J представляет собой NR¹⁰;

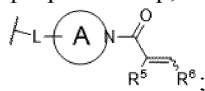
M представляет собой N;

— представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил, где указанный фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, гидроксид, амино и метила;

R³ представляет собой фтор или хлор;



R⁴ представляет собой

кольцо A представляет собой пиперазиновое кольцо, где кольцо A необязательно замещено одной-тремя метильными группами;

L представляет собой связь;

R⁵ и R⁶ представляют собой H;

Q представляет собой C=O;

R¹⁰ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, где указанный фенил, пиридинил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₄алкила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления E¹ представляет собой CR¹.

В некоторых вариантах осуществления E¹ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой фенил.

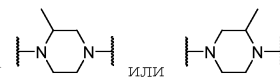


В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A необязательно замещено одним или двумя метилами.



В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из метила, изопропила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой пиримидинил, замещенный одним или двумя заместителями, вы-

бранными из метила, изопропила и циклопропила.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Предусмотренные соединения могут быть составлены в фармацевтическую композицию для лечения рака, содержащую соединение, раскрытое в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также предусмотрен способ лечения рака у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак аппендикса, колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак желудка, рак полости носа или рак желчных протоков.

Подробное описание

Определения.

Аббревиатуры.

Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе.

AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	трет-бутилоксикарбонил
срме	циклопентилметилловый эфир
DCE	1,2-дихлорэтан
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DCM	дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAp	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен
экв или экв. или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
г	грамм
ч.	час
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
реагент Лоуссона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития

масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX , ZnX , SnR_3 , SiR_3 , $B(OR)_2$)
мг	миллиграмм
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
$Pd_2(dba)_3$	трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0) [1,1'-
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном
$Pd(PPh_3)_4$	тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)
Ph	фенил
PR или PG или заш. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) метансульфонат
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBTU	<i>N,N,N',N'</i>-тетраметил-О- (бензотриазол-1-ил) урония тетрафторборат
<i>t</i> -BuOH	трет-бутанол
TEA или Et_3N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет

Использование форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте осуществления описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено для лучшего иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

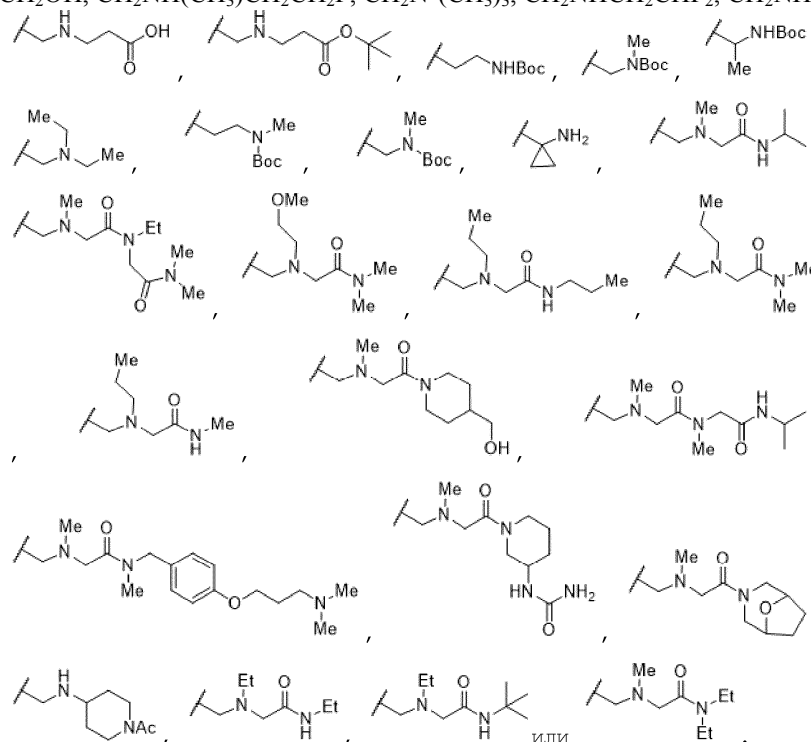
Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к C_1 - C_8 углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, включая без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, *n*-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от "m" до "n" атомов углерода. Тер-

мин "алкилен" относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Алкильная (например, метил) или алкиленовая (например, $-\text{CH}_2-$) группа может быть замещена одним или несколькими и, как правило, одним-тремя заместителями, независимо выбранными, например, из галогена, трифторметила, трифторметокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, алкиламино, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, $-\text{NC}$, амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{OCOC}_{1-8}$ алкила, C_3-C_{10} дикоалкила, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, C_5-C_{10} арила и C_5-C_{10} гетероарила. Термин "галогеналкил", в частности, относится к алкильной группе, где по меньшей мере один, например один-шесть, или все атомы водорода в алкильной группе замещены атомами галогена.

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

Применяемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "алкокси" определен как $-\text{OR}$, где R представляет собой алкил.

Применяемый в данном документе термин "амино" или "амин" взаимозаменяемо относится к $-\text{NR}_2$ -группе, где каждый R представляет собой, например, H или заместитель. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа дополнительно замещена с образованием иона аммония, например, NR_3^+ . Аммонийные фрагменты, в частности, включены в определение "амино" или "амин". Заместители могут представлять собой, например, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, амид или карбоксилат. R-группа может быть дополнительно замещена, например, одной или несколькими, например, одной-четырьмя группами, выбранными из галогена, циано, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, мочевины, карбонила, карбоксилата, амина и амида. "Амидная" или "амидо-" группа взаимозаменяемо относится к группе, аналогичной аминной или аминогруппе, но дополнительно содержащей $\text{C}(\text{O})$, например, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$. Некоторые предусмотренные амино- или амидогруппы (некоторые с необязательными алкиленовыми группами, например, алкиленамино или алкиленамидо) включают CH_2NH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2NHCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -фенил, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$, CH_2NMe_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,



Применяемый в данном документе термин "арил" относится к C_{6-14} моноклической или полициклической ароматической группе, предпочтительно C_{6-10} моноклической или бициклической ароматической группе или к C_{10-14} полициклической ароматической группе. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к C_{10-14} бициклическим и трициклическим углеродным кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной-четырьмя группами, независимо выбранными, например, из галогена, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, NC , $-\text{OH}$, алкокси, амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}$ алкила,

-OCOC₁-C₈алкила, C₃-C₁₀дикроалкила, C₃-C₁₀гетероциклоалкила, C₅-C₁₀арила и C₅-C₁₀гетероарила.

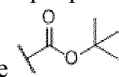
Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому карбоциклическому кольцу, где полициклическое кольцо может быть конденсированным, соединенным мостиковой связью кольцом или спирокольцом. Карбоциклическое кольцо может содержать от 3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

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

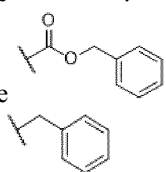
Если не указано иное, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной-четырьмя группами. Некоторые предусмотренные заместители включают галоген, C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе (например, бициклической), содержащей от одного до трех ароматических колец и содержащей от одного до четырех (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 7 атомов кольца. Гетероарил также относится к C₁₀₋₁₄бициклическим и трициклическим кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил, триазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиadiaзолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуropиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиadiaзолопиридинил и тиенопиридил. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или несколькими и, в частности, одним-четырьмя или одним или двумя заместителями. Предусмотренные заместители включают галоген, C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

Применяемый в данном документе термин Woc относится к структуре



Применяемый в данном документе термин Cbz относится к структуре



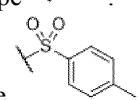
Применяемый в данном документе термин Wn относится к структуре



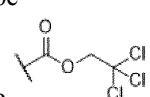
Применяемый в данном документе термин трифторацетамид относится к структуре



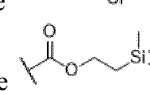
Применяемый в данном документе термин тритил относится к структуре



Применяемый в данном документе термин тозил относится к структуре



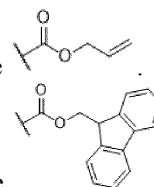
Применяемый в данном документе термин Tcoc относится к структуре



Применяемый в данном документе термин Teos относится к структуре



Применяемый в данном документе термин Аллос относится к структуре



Применяемый в данном документе термин Fмос относится к структуре

Соединения в соответствии с настоящим изобретением В данном документе предусмотрены ингибиторы KRAS, характеризующиеся структурой формулы II, рассмотренной более подробно ниже.

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

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

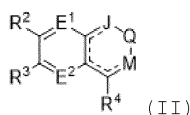
Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения со структурой (I), как правило, могут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

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

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

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

В настоящем изобретении предусмотрено соединение, характеризующееся структурой формулы (II)



где E^1 представляет собой N или CR^1 ;

E^2 представляет собой CR^1 ;

J представляет собой NR^{10} ;

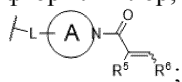
M представляет собой N;

— представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил, где указанный фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, гидроксид, амино и метила;

R³ представляет собой фтор или хлор;



R⁴ представляет собой

кольцо A представляет собой пиперазиновое кольцо, где кольцо A необязательно замещено одной-тремя метильными группами;

L представляет собой связь;

R⁵ и R⁶ представляют собой H;

Q представляет собой C=O;

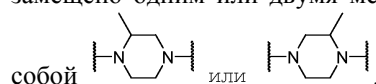
R¹⁰ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, где указанный фенил, пиридинил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из C₁-алкила и циклопропила.

В различных вариантах осуществления E¹ представляет собой CR¹. В некоторых вариантах осуществления E¹ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой фенил.



В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой

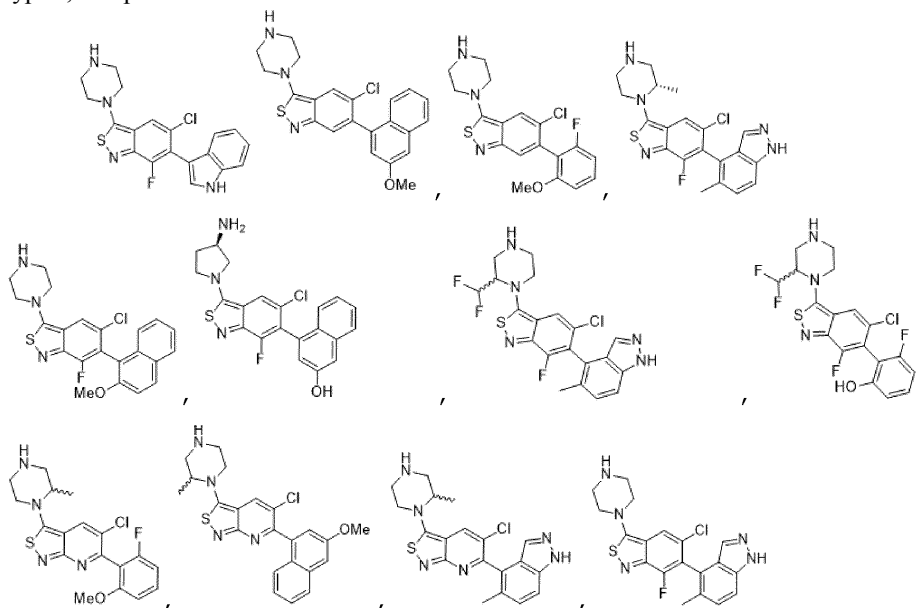
В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления кольцо A необязательно замещено одним или двумя метилами. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

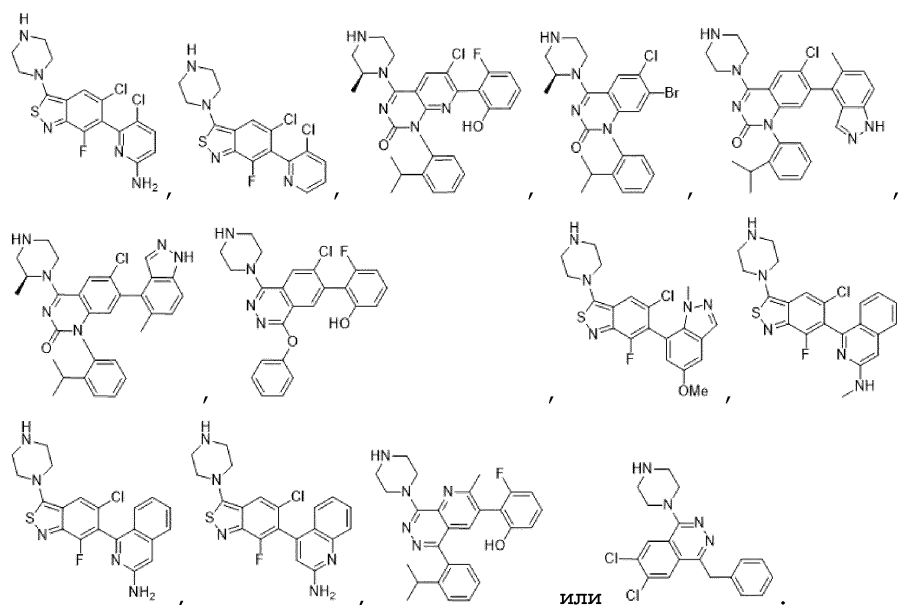


с собой

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из метила, изопропила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой пиримидинил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из метила, изопропила и циклопропила.

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





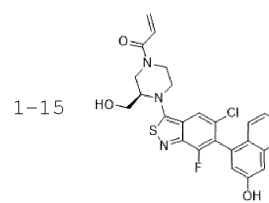
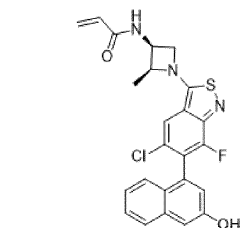
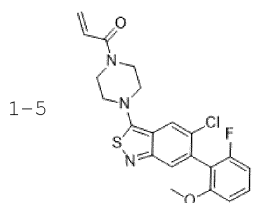
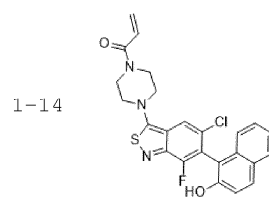
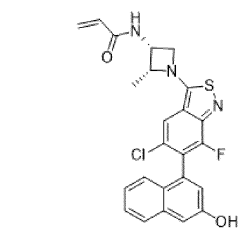
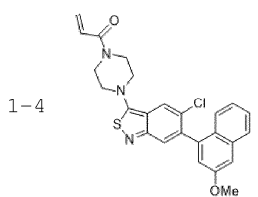
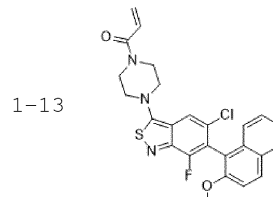
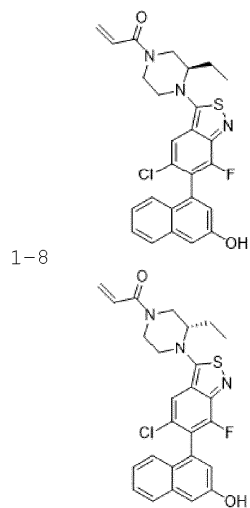
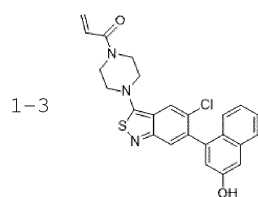
Такие соединения могут использоваться в качестве промежуточных соединений в способе получения соединений в настоящей заявке.

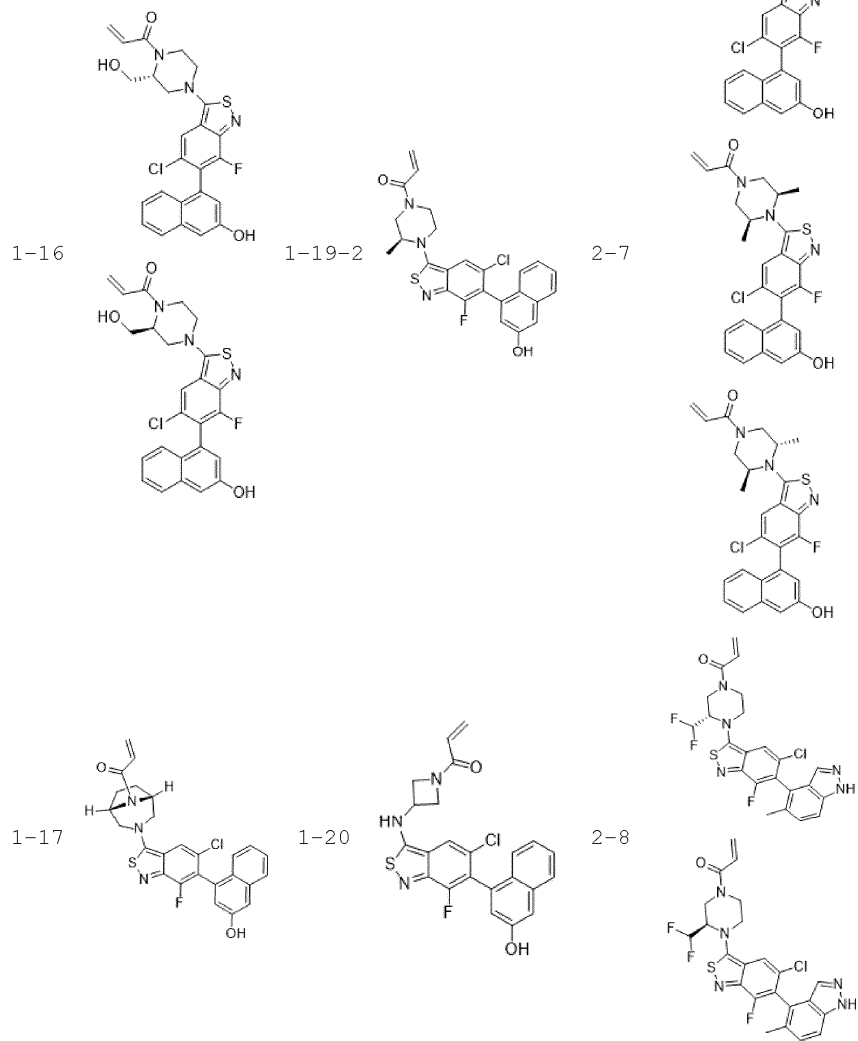
Такие соединения могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли и в фармацевтическом составе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

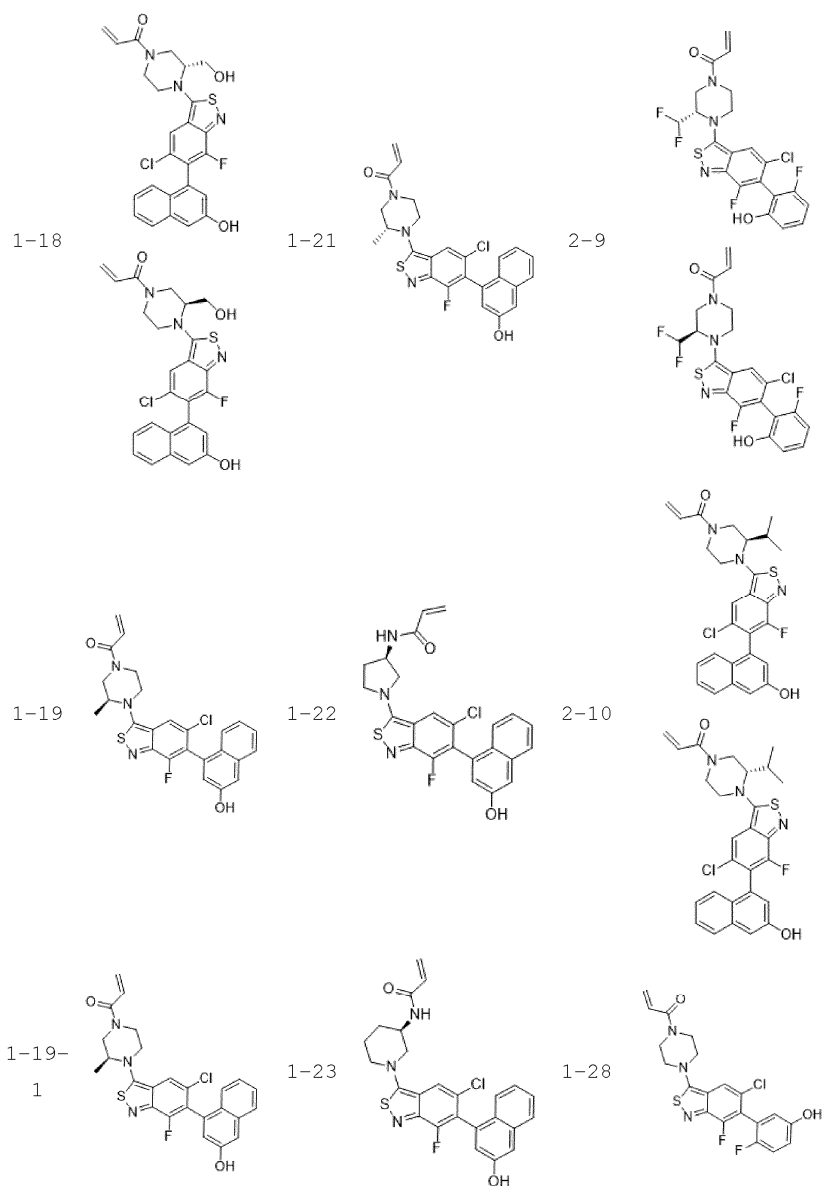
Следующие примеры помечены с использованием системы классификации, в которой первое число относится к способу, применяемому для синтеза соединения, второе число является идентификационным номером, а третье число, если оно присутствует, относится к порядку элюирования соединения в хроматографическом способе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

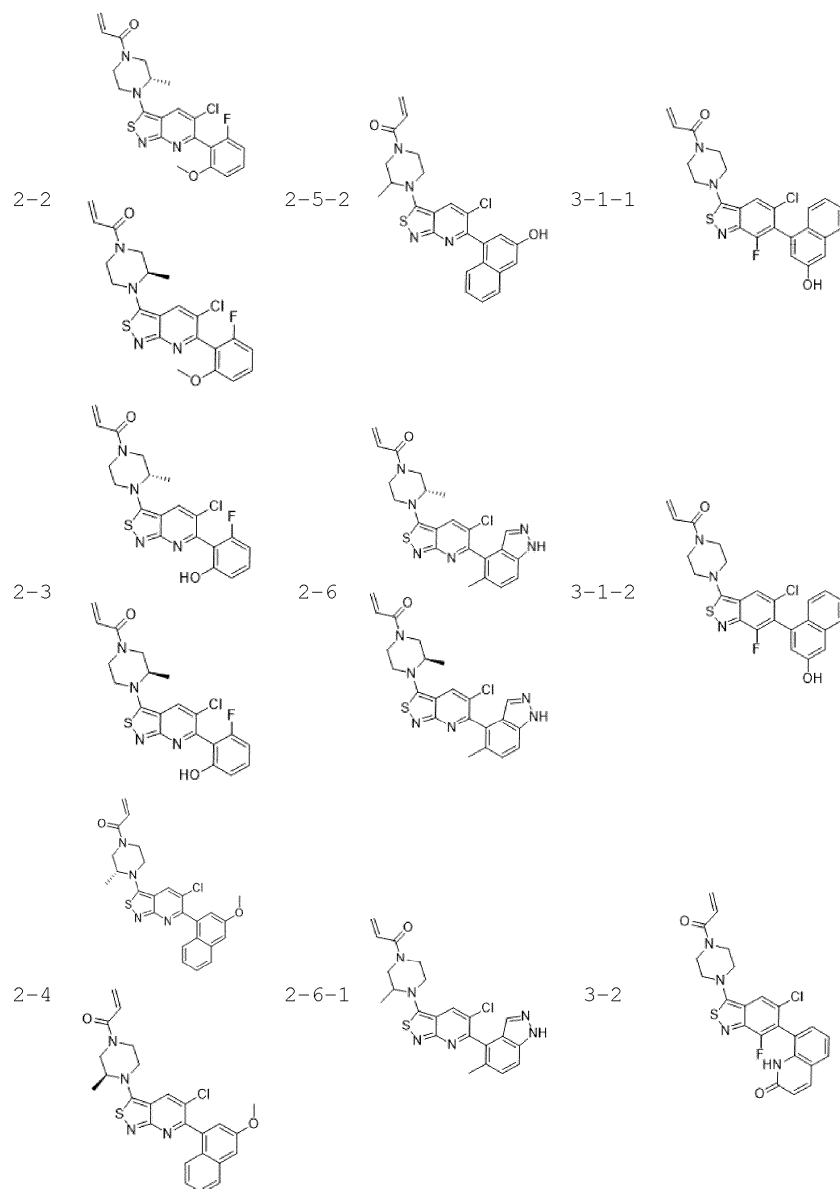
Таблица 1

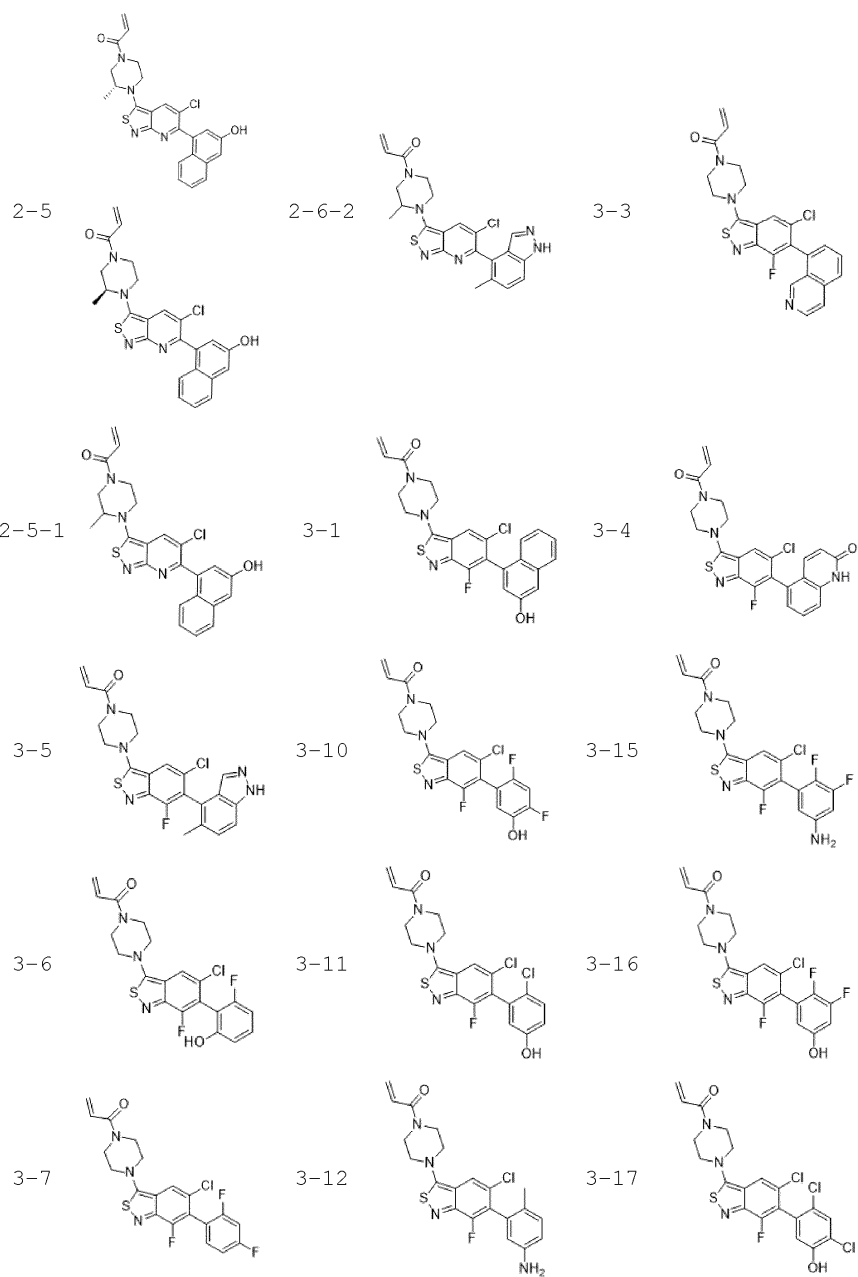
№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	

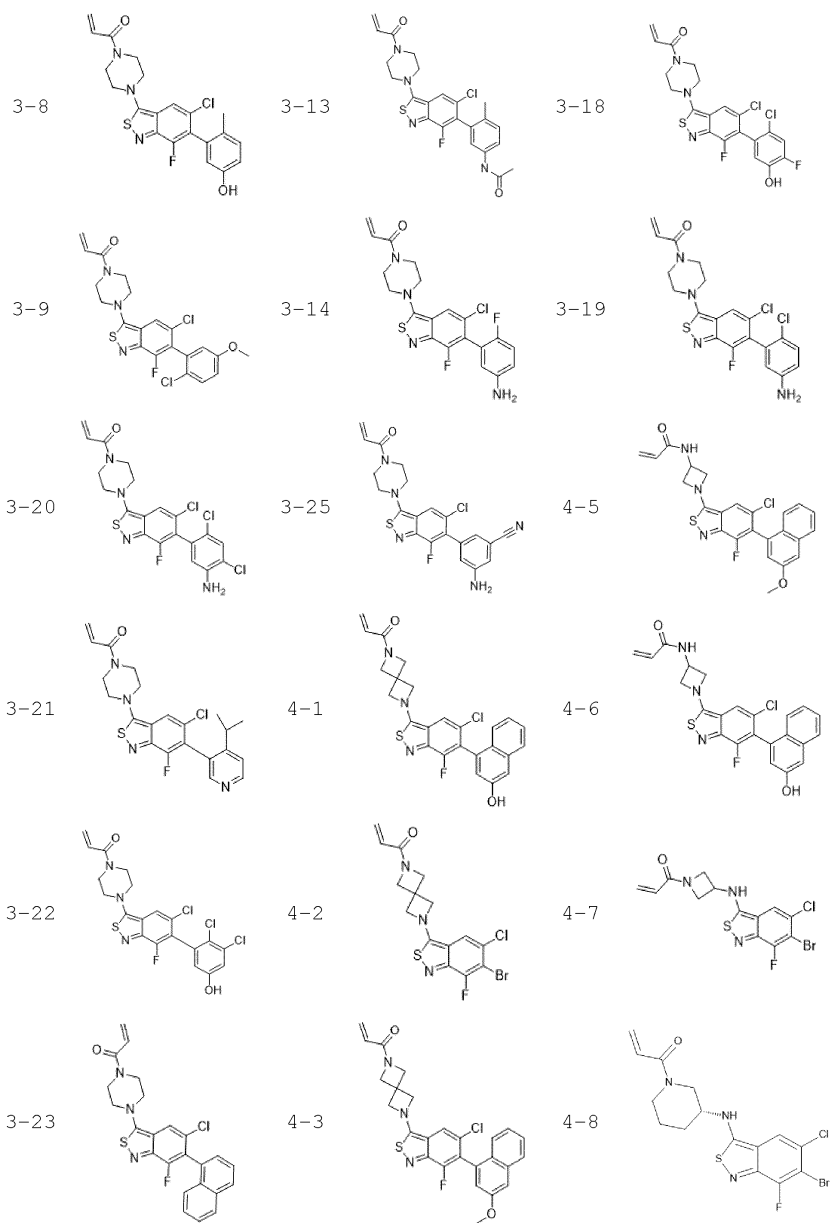


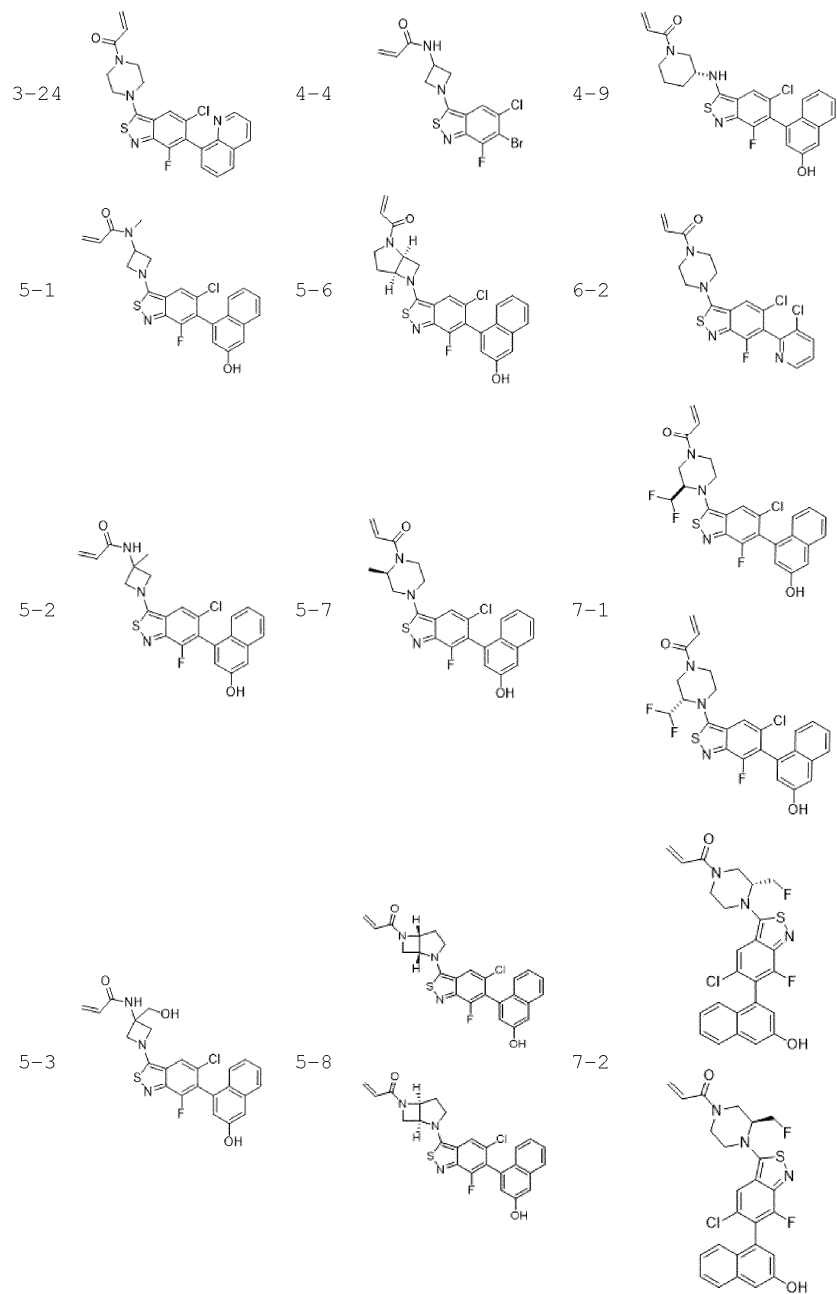


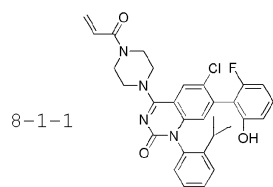
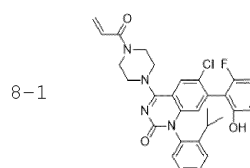
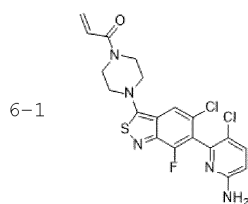
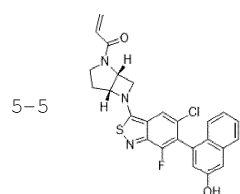
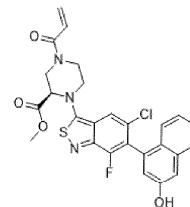
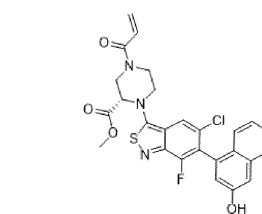
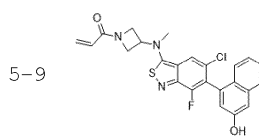
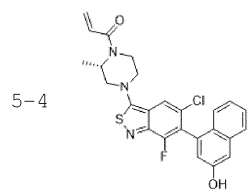




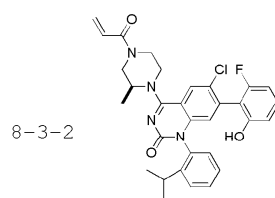




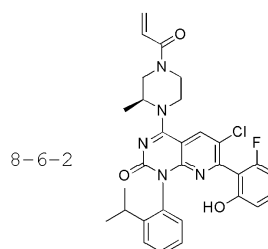




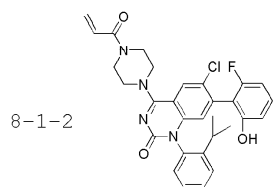
1-ый эспонруемый
изомер



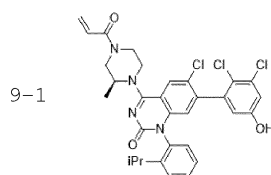
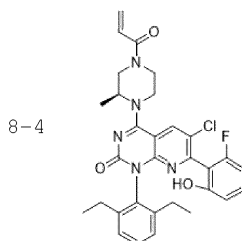
2-ой эспонруемый
изомер

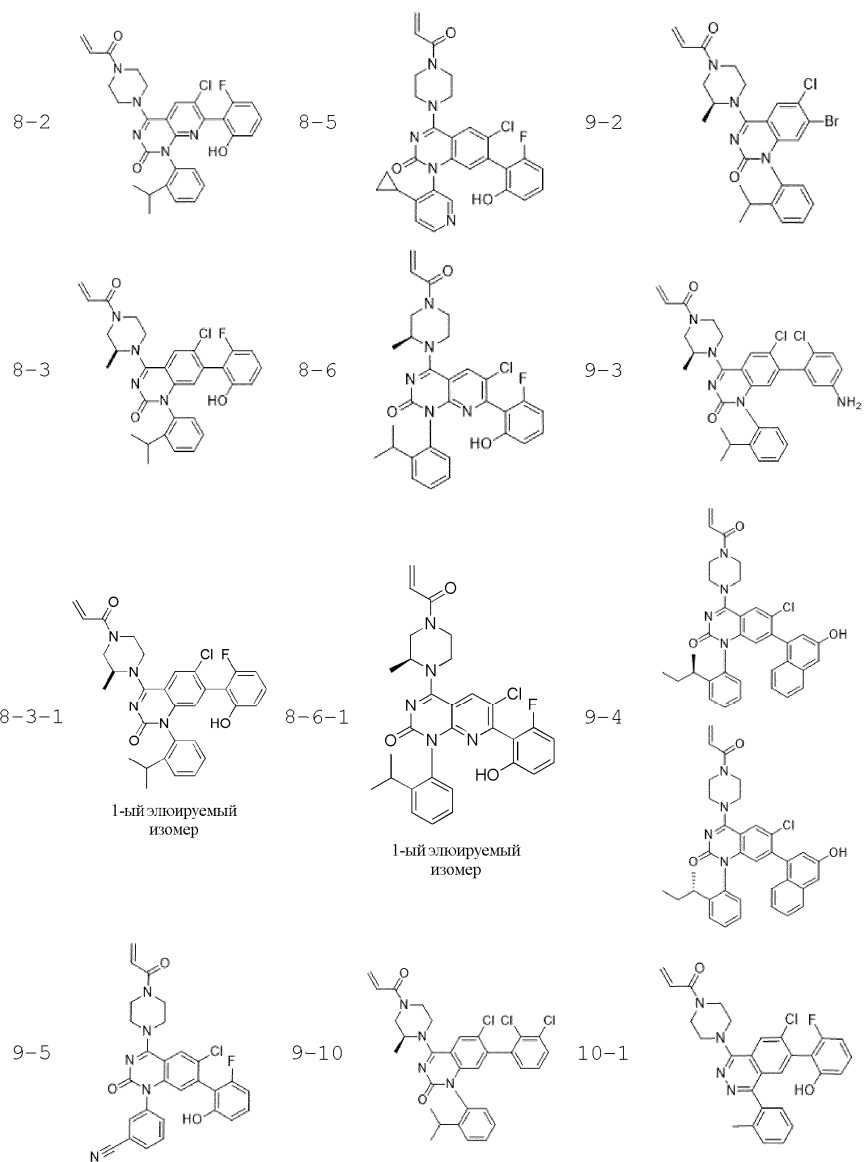


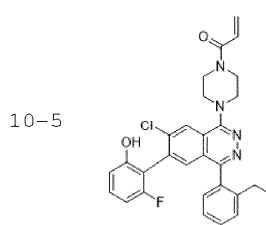
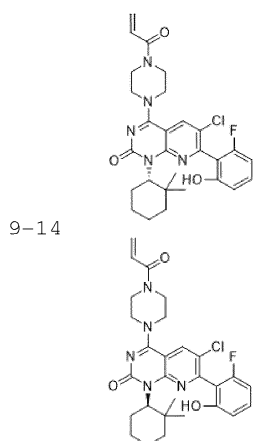
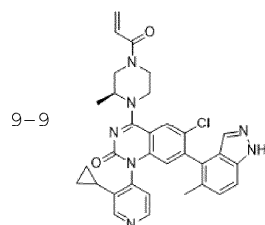
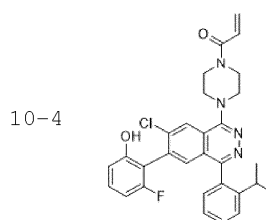
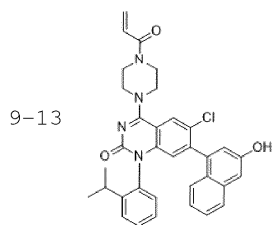
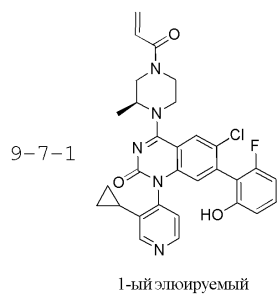
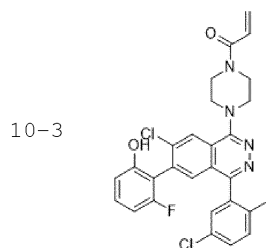
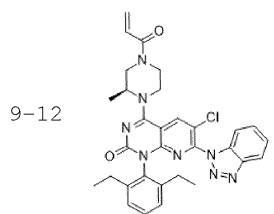
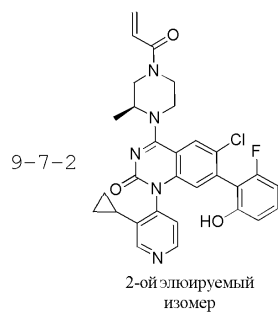
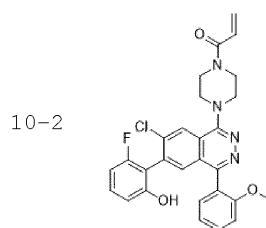
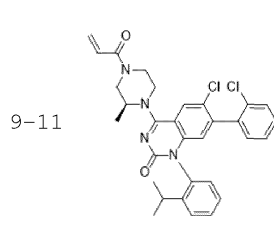
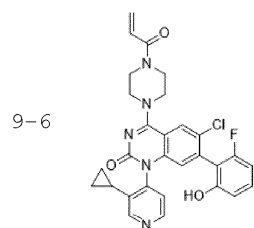
2-ой эспонруемый
изомер



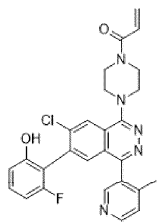
2-ой эспонруемый
изомер



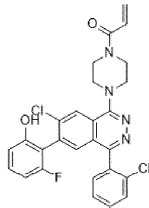




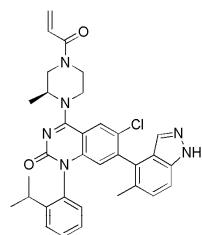
10-6



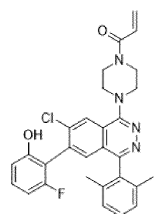
10-11



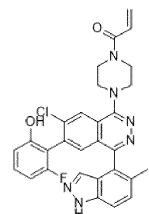
11-2-1

1-ая элюируемая
изомерная смесь

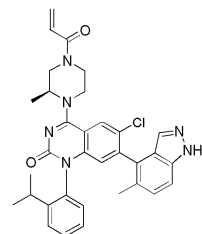
10-7



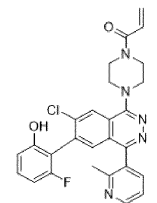
10-12



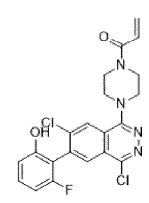
11-2-2

2-ая элюируемая изомерная
смесь

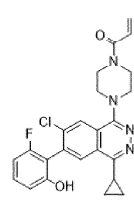
10-8



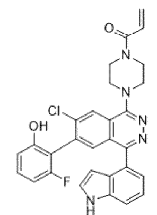
10-13



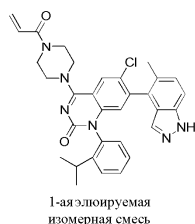
12



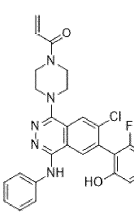
10-9



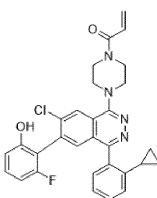
11-1-1

1-ая элюируемая
изомерная смесь

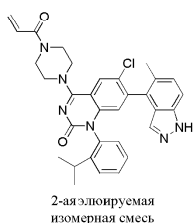
13



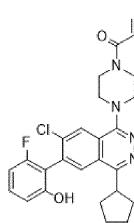
10-10

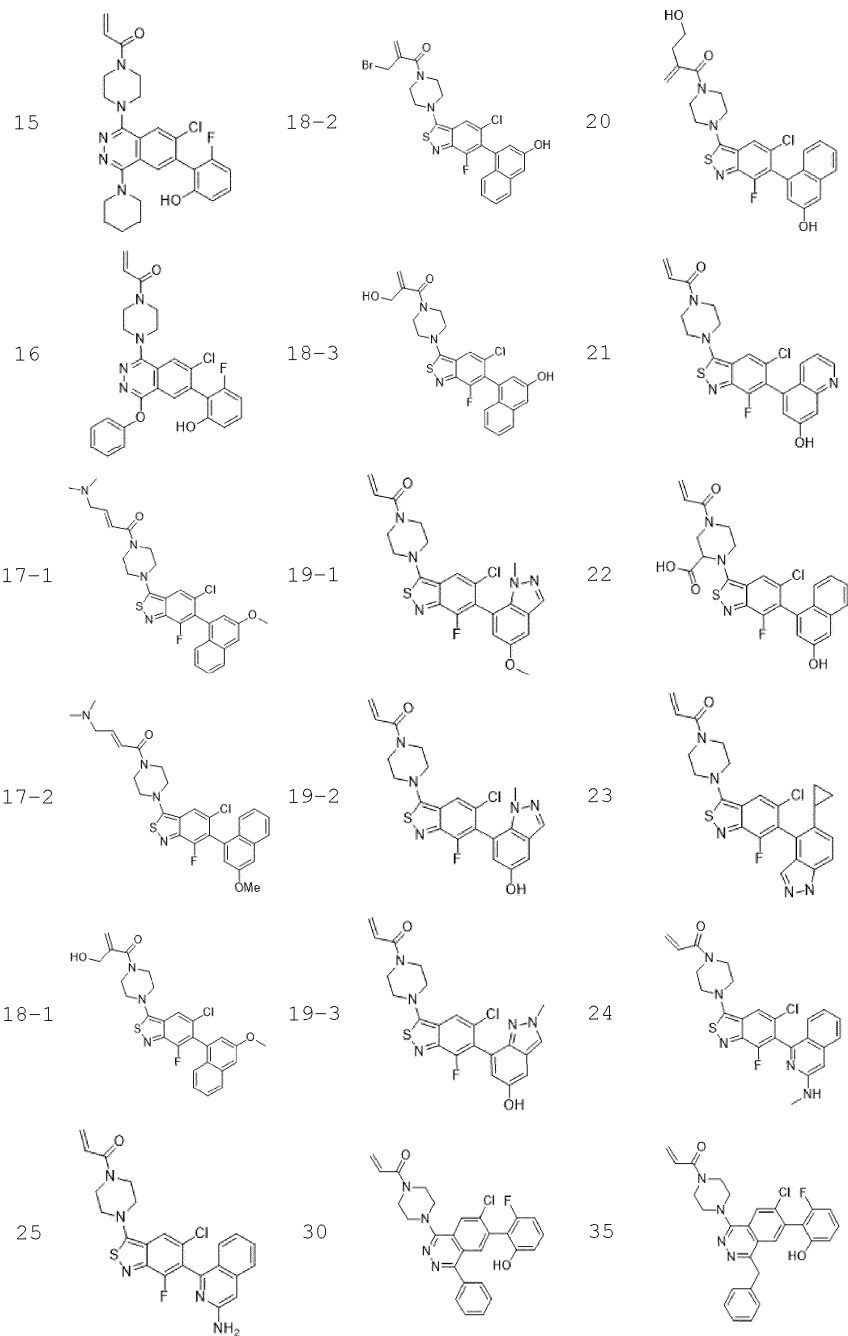


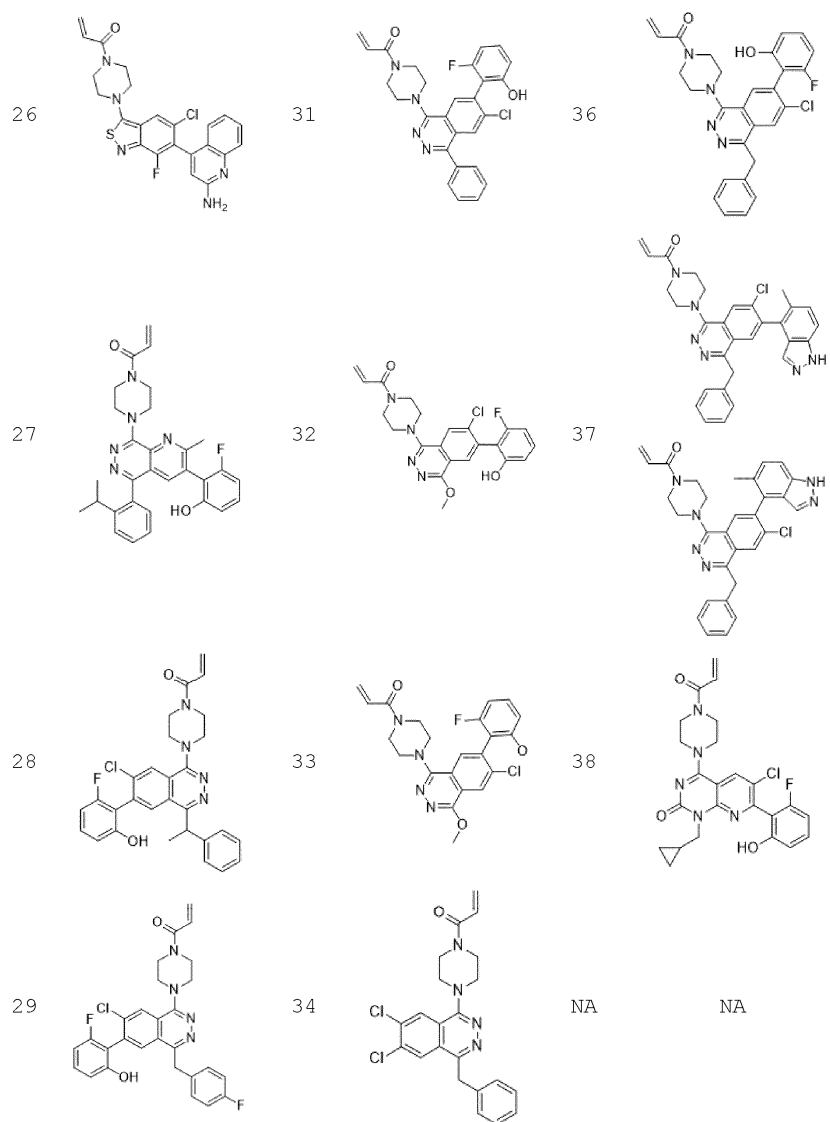
11-1-2

2-ая элюируемая
изомерная смесь

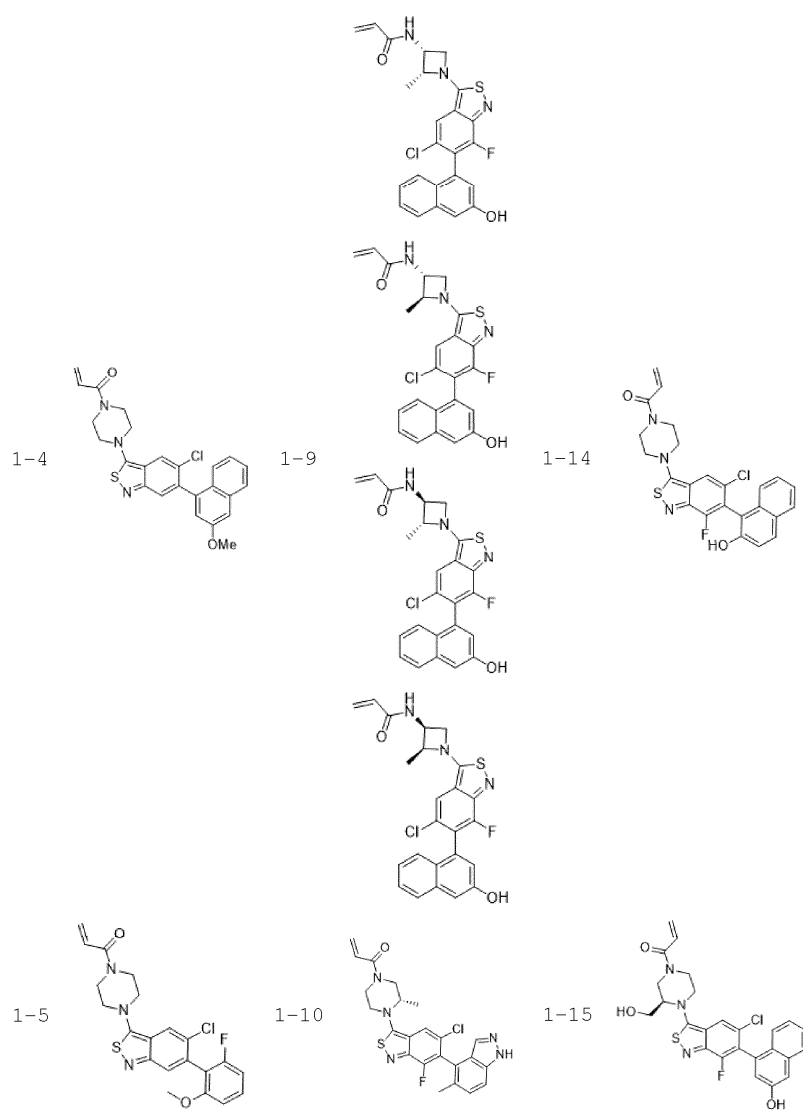
14

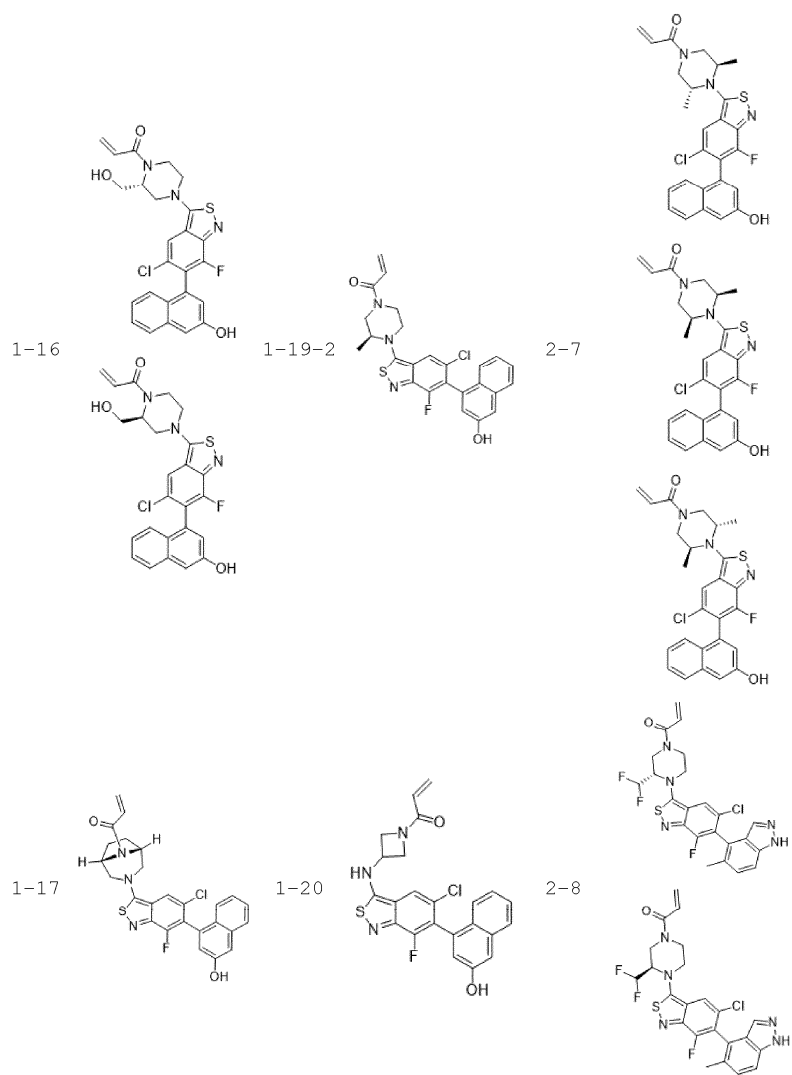


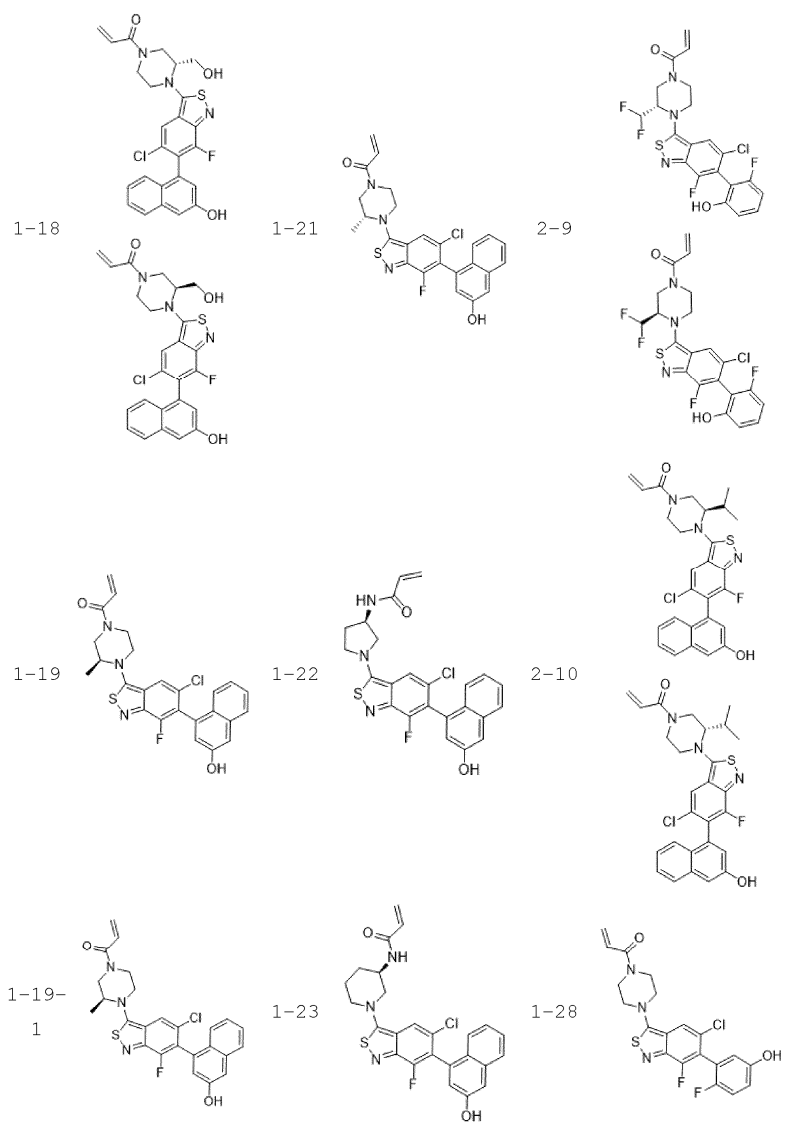


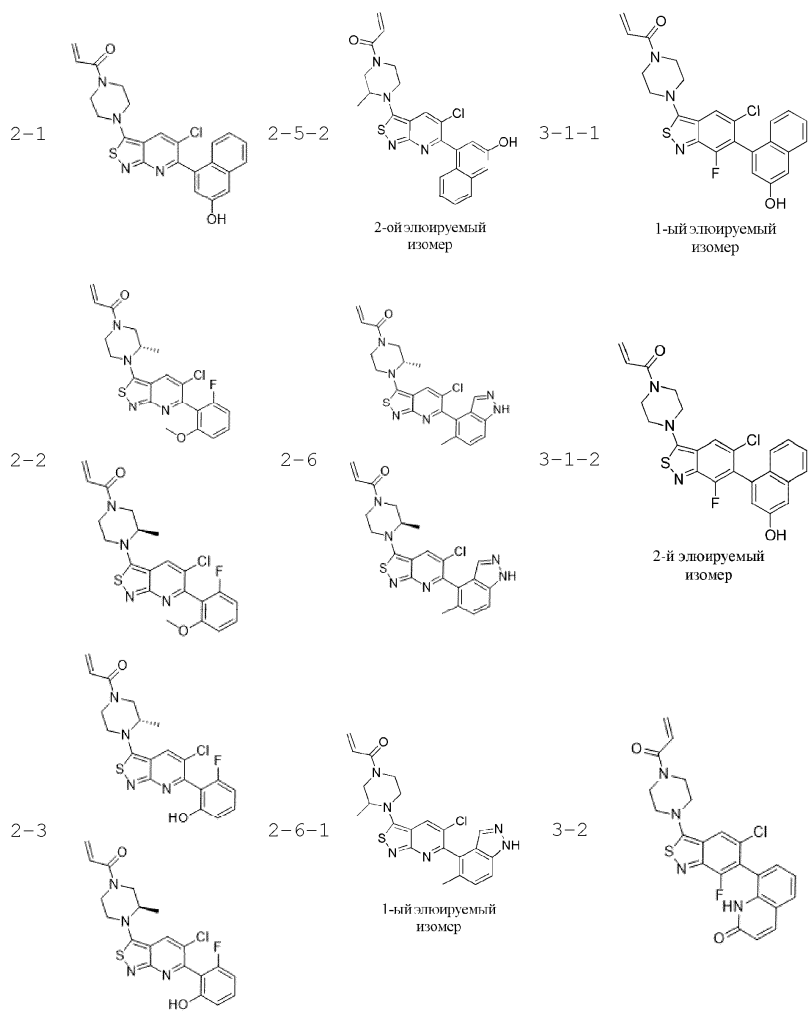


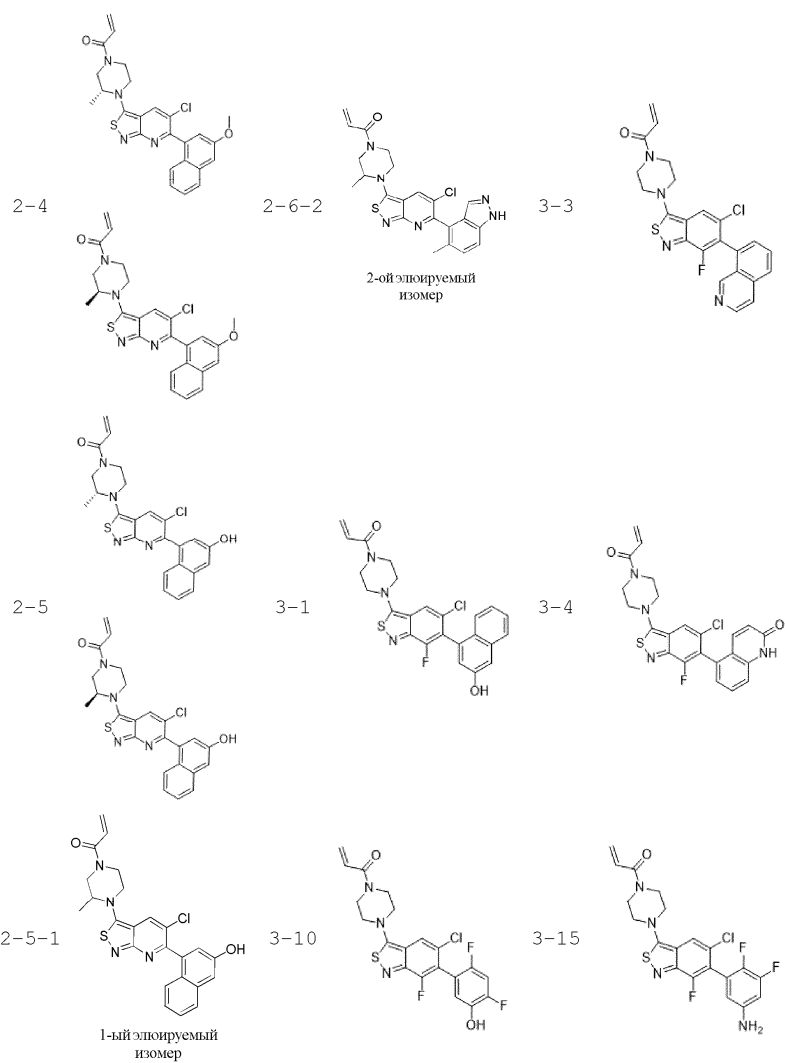
№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура	№ прим.	Химическая структура
1-1		1-6		1-11	
1-2		1-7		1-12	
1-3		1-8		1-13	

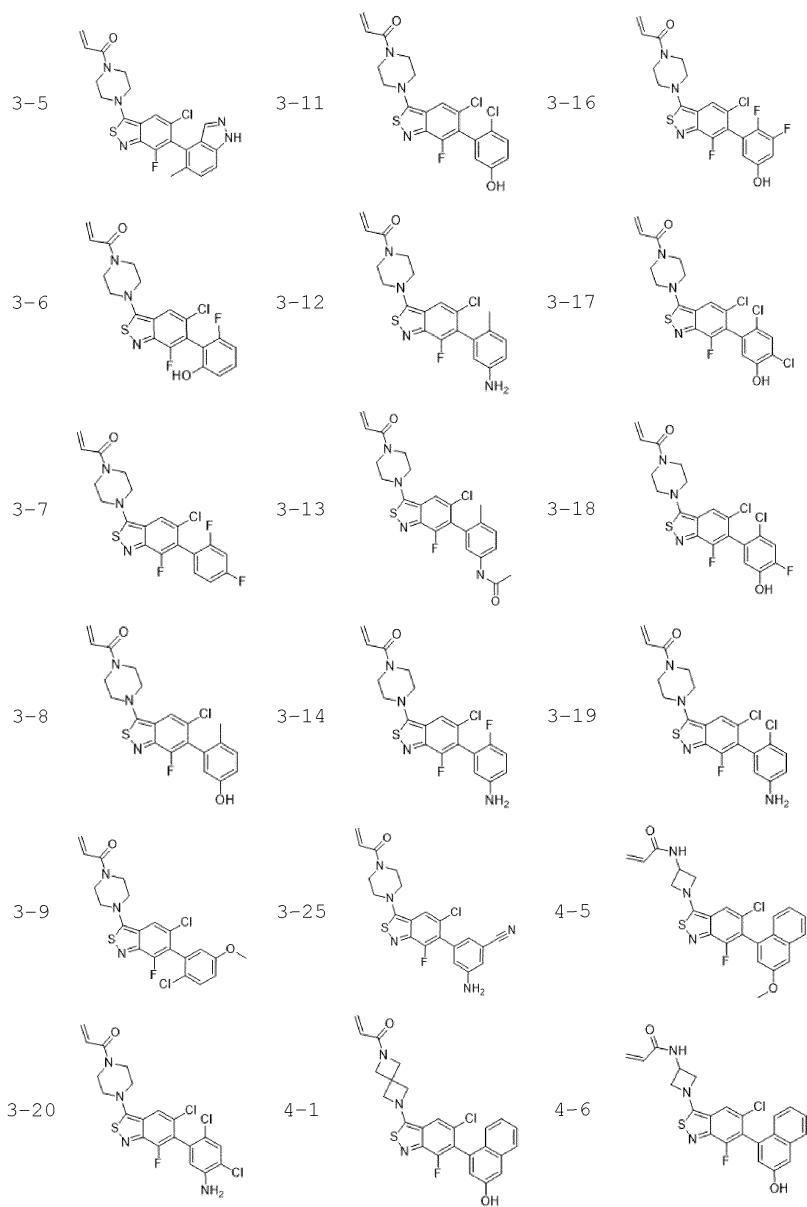


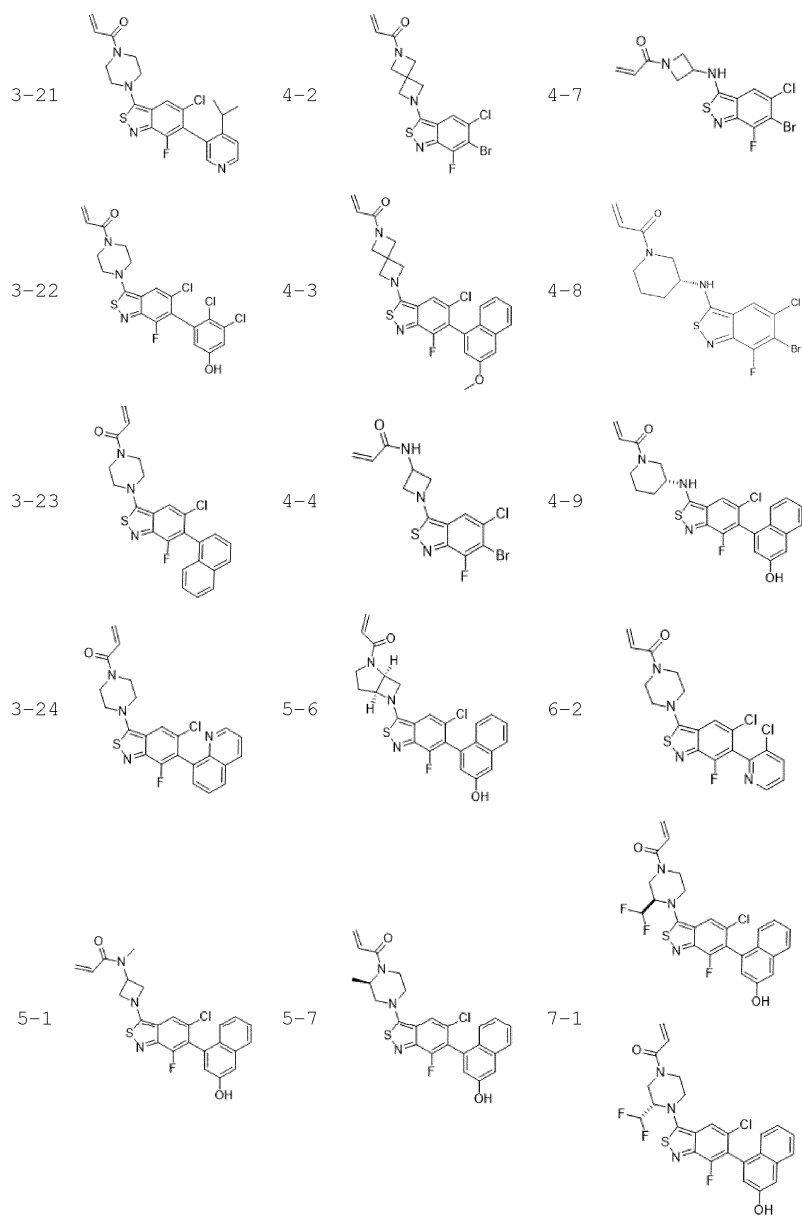


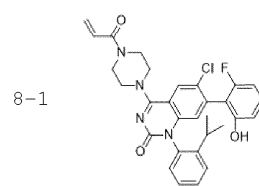
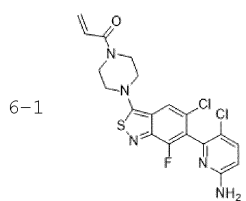
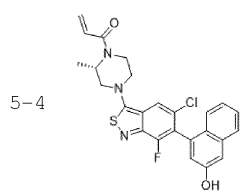
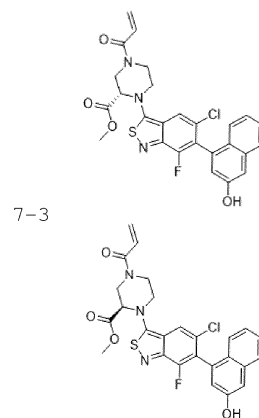
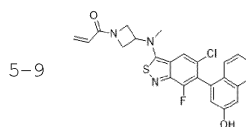
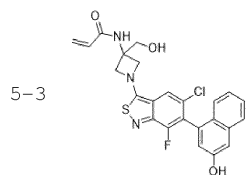
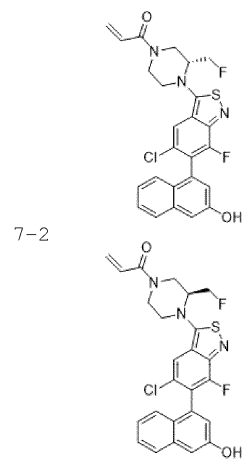
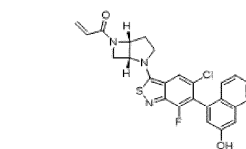
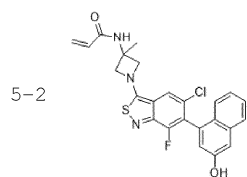




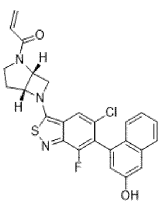




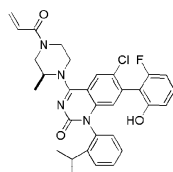




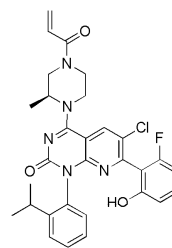
5-5



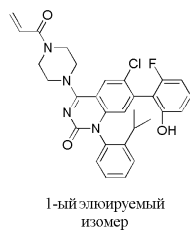
8-3-2

2-ой энантиомерный
изомер

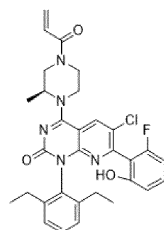
8-6-2

2-ой энантиомерный
изомер

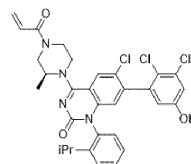
8-1-1

1-ый энантиомерный
изомер

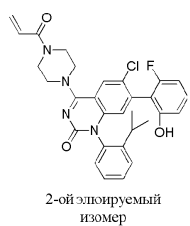
8-4



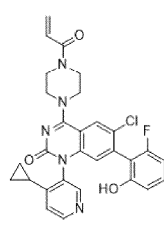
9-1



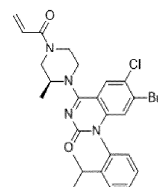
8-1-2

2-ой энантиомерный
изомер

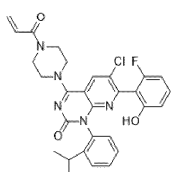
8-5



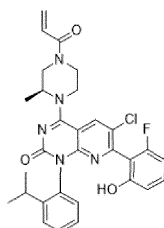
9-2



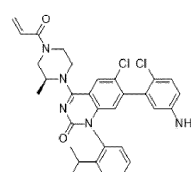
8-2

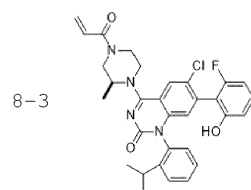


8-6

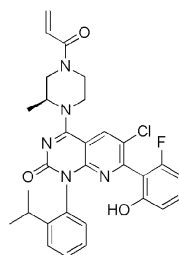


9-3

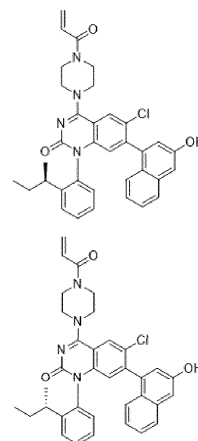




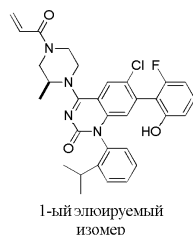
8-6-1

1-ый элюируемый
изомер

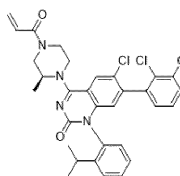
9-4



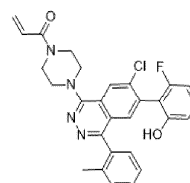
8-3-1

1-ый элюируемый
изомер

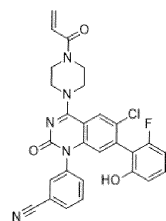
9-10



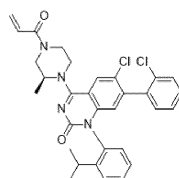
10-1



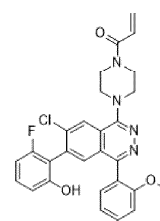
9-5



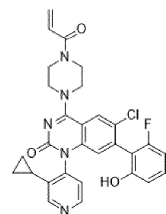
9-11



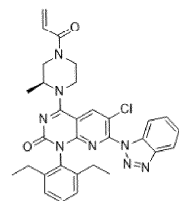
10-2



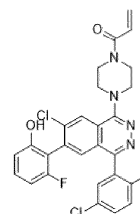
9-6

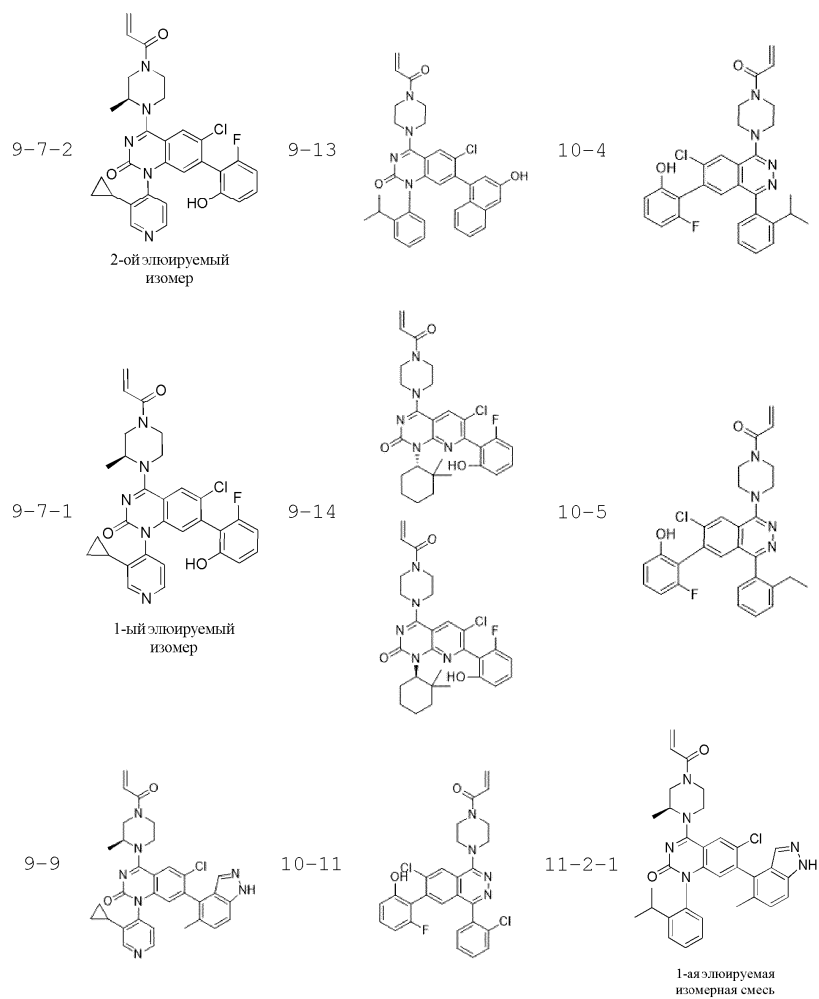


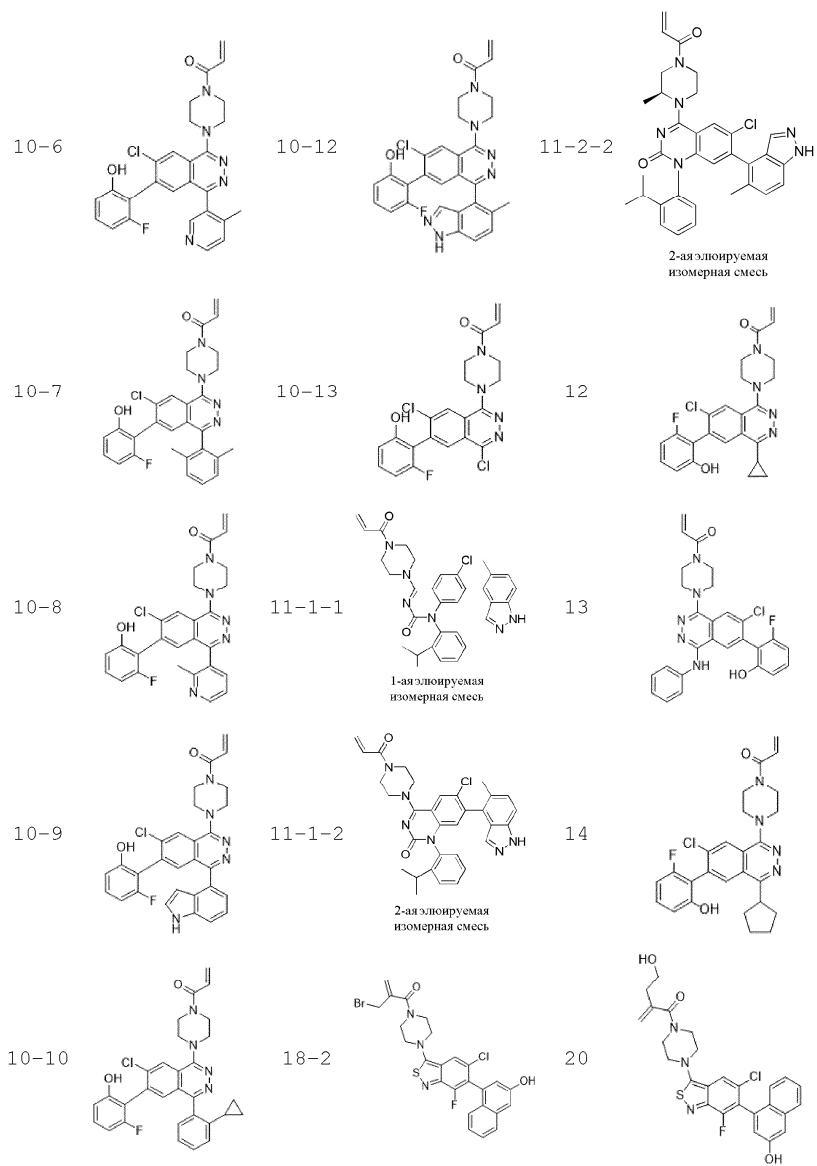
9-12

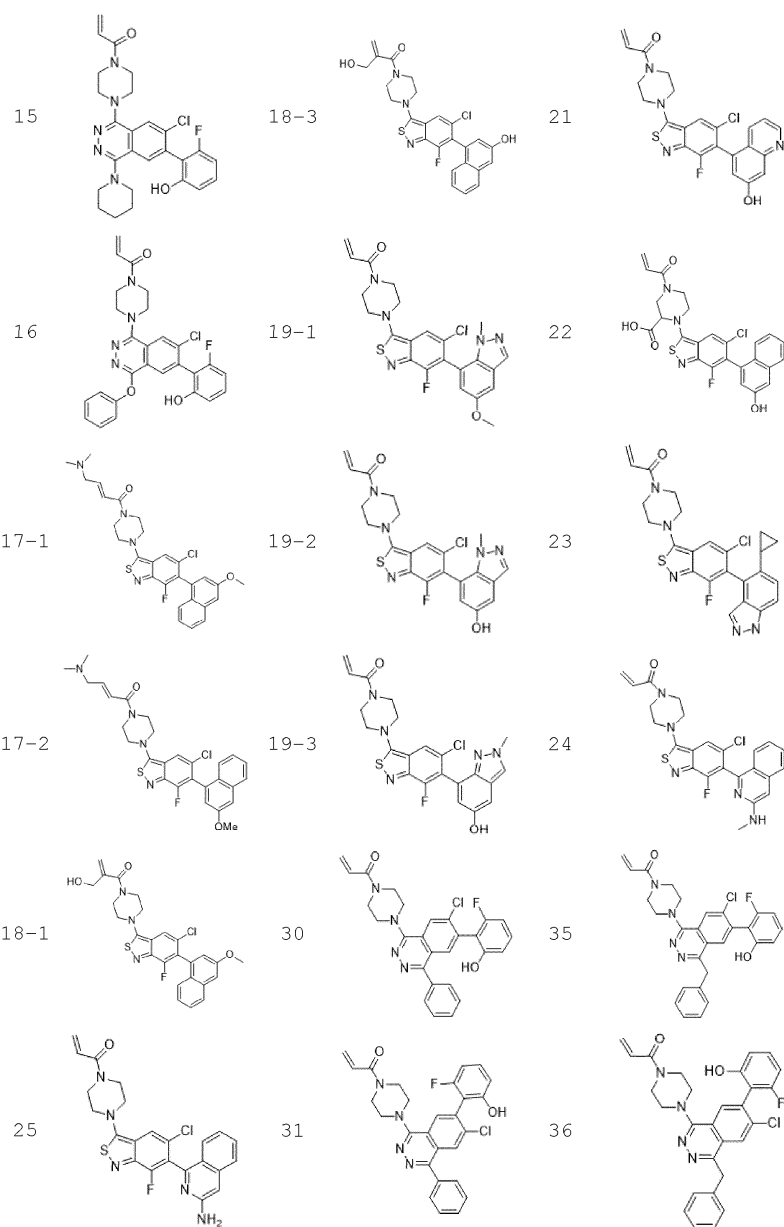


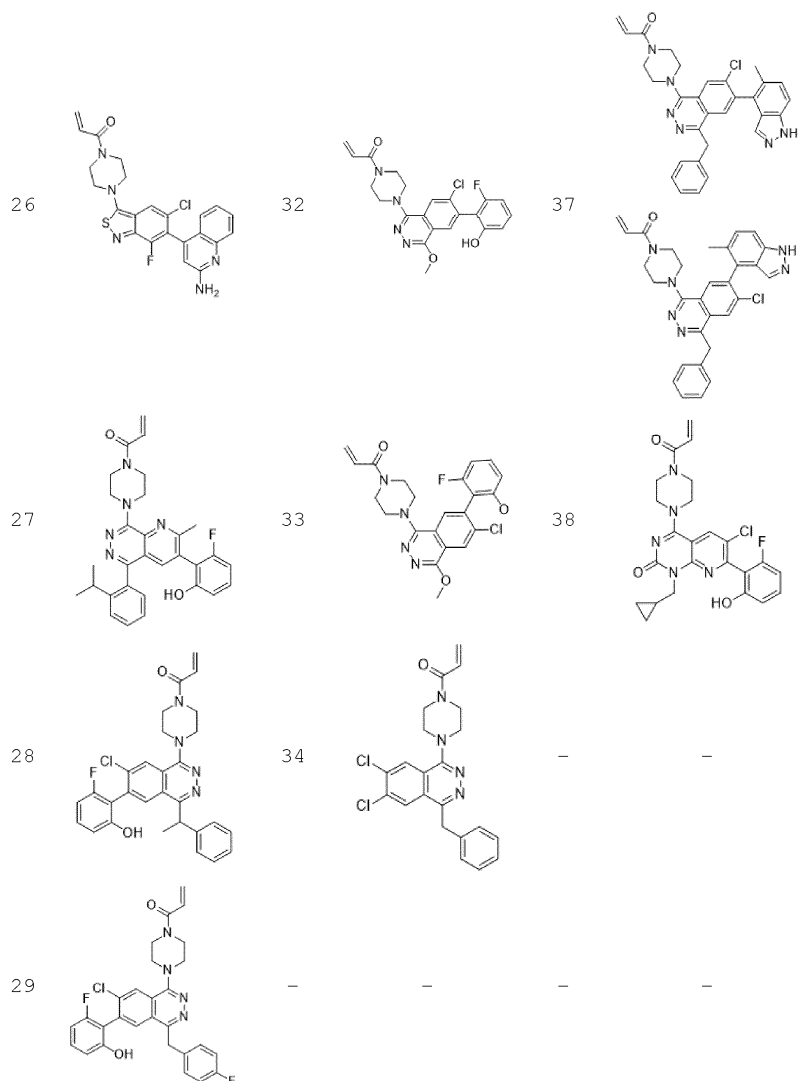
10-3







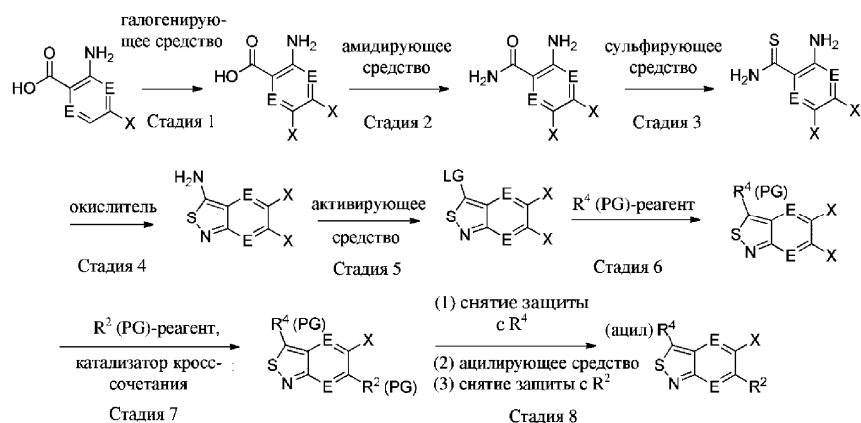


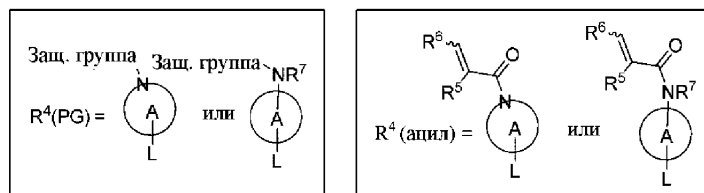


Синтез раскрытых соединений

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть синтезированы посредством ряда конкретных способов. Примеры, в которых изложены конкретные пути синтеза, и общие схемы, приведенные ниже, предназначены для того, чтобы предоставить руководство для рядового квалифицированного специалиста в области химического синтеза, который легко поймет, что растворитель, концентрация, реагент, защитная группа, порядок стадий синтеза, время, температура и подобное могут быть модифицированы по мере необходимости, при этом все вышеописанное в полной мере находится в пределах квалификации и усмотрения рядового специалиста в данной области техники.

Способ 1.





Способ синтеза 1. Соединение формулы (I), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 1. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с галогенирующим средством на стадии 1 с образованием галогенированной ароматической или гетероароматической кислоты. Кислоту затем вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 2 с образованием амидного промежуточного соединения. Амидное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с сульфирующим средством на стадии 3 с образованием тиамидного промежуточного соединения. Далее тиамидное промежуточное соединение вводят в реакцию с окислителем на стадии 4 с образованием тиазольного кольца, как показано. Аминную группу тиазола затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Уходящую группу затем заменяют R^4 -защищенной группой, как показано на стадии 6. R^2 -фрагмент затем вводят на стадии 7 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X-галогенидом в тиазольном промежуточном соединении. Затем, на стадии 8, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы при соответствующих условиях в зависимости от применяемой защитной группы, затем R^4 -группы ацилируют с введением акриламидного фрагмента, как показано, и, наконец, обеспечивают снятие защиты с R^2 -группы. Соответствующие защитные группы и реагенты, предназначенные для удаления защитной группы, известны специалистам в данной области техники, например, как описано в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

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

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

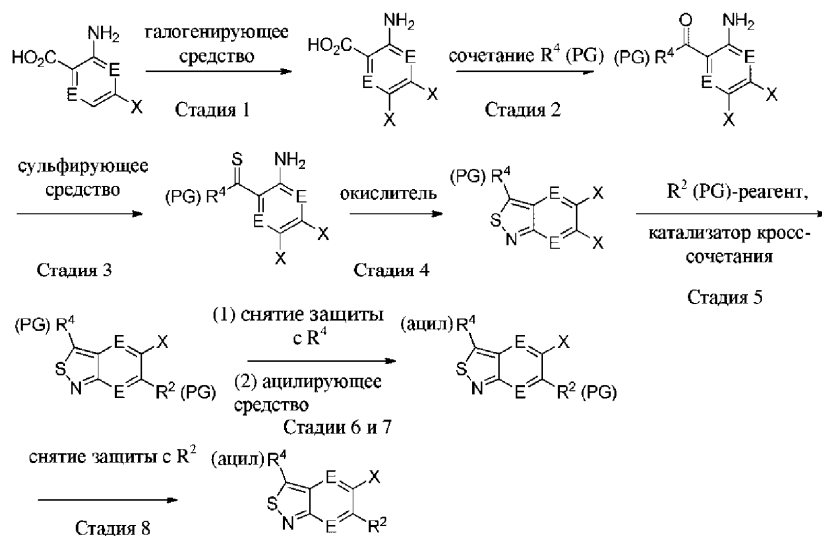
Предусмотренные сульфирующие средства включают без ограничения серу, пентасульфид фосфора и реагент Лоуссона. Рядовой квалифицированный специалист в области химического синтеза легко поймет, что могут быть использованы другие сульфирующие средства.

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

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

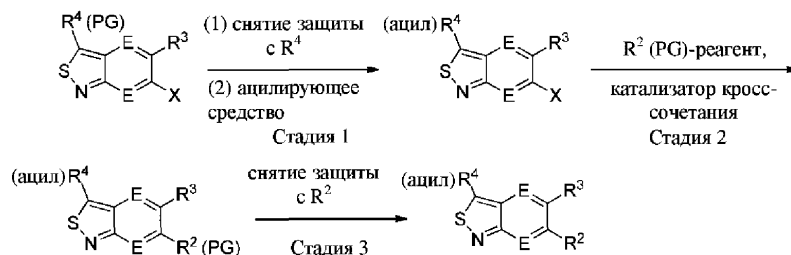
Предусмотренные реакции кросс-сочетания включают без ограничения сочетание по Сузуки, сочетание по Негиши, сочетание по Хияма, сочетание по Кумада и сочетание по Стилле. Квалифицированный специалист в области химии легко поймет, что реакции сочетания, как показано в способе 1, могут быть выполнены при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

Способ 2.



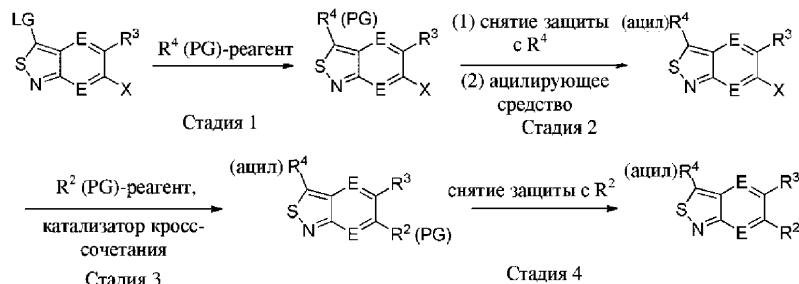
Способ синтеза 2. Способ 2 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. После галогенирования на стадии 1 вводят R^4 -защищенную группу посредством реакции с кислотой в реакции сочетания на стадии 2. Оксогруппу превращают в серу с применением сульфорирующего средства на стадии 3. Затем образуется тиазольное кольцо в присутствии окислителя на стадии 4. Оставшиеся стадии 5-8 аналогичны стадиям 7 и 8 в способе 1, описанном выше.

Способ 3.



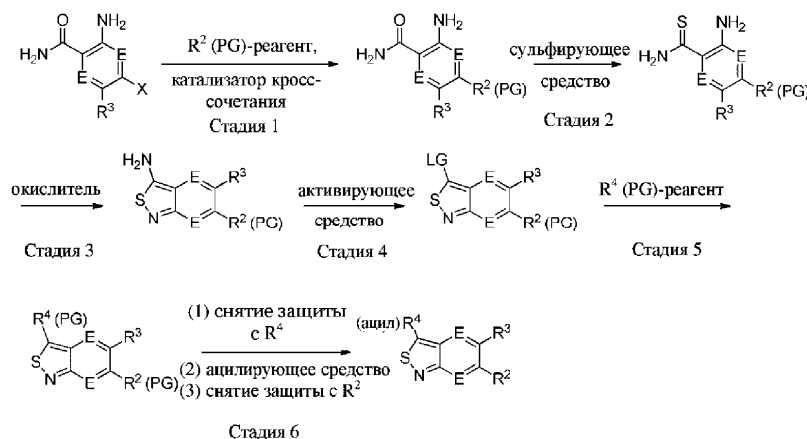
Способ синтеза 3. Способ 3 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. Обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы изотиазольного промежуточного соединения и ее ацилируют на стадии 1 с введением акриламидного фрагмента. R^2 -фрагмент затем вводят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

Способ 4.



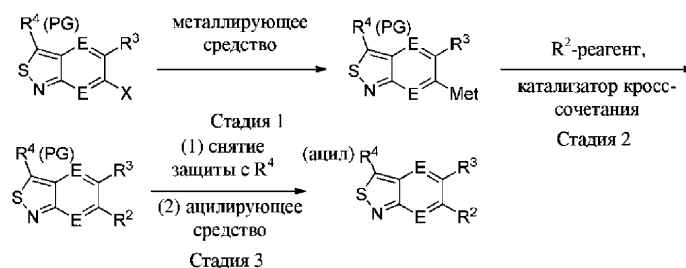
Способ синтеза 4. Способ 4 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. После замены уходящей группы в изотиазольном промежуточном соединении защищенной R^4 -группой, как изображено на стадии 1, обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы промежуточного соединения и ее ацилируют на стадии 2 с введением акриламидного фрагмента. Вводят R^2 -фрагмент посредством осуществления реакции кросс-сочетания на стадии 3, как в способе 1, и обеспечивают снятие защиты с R^2 -группы на стадии 4.

Способ 5.



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

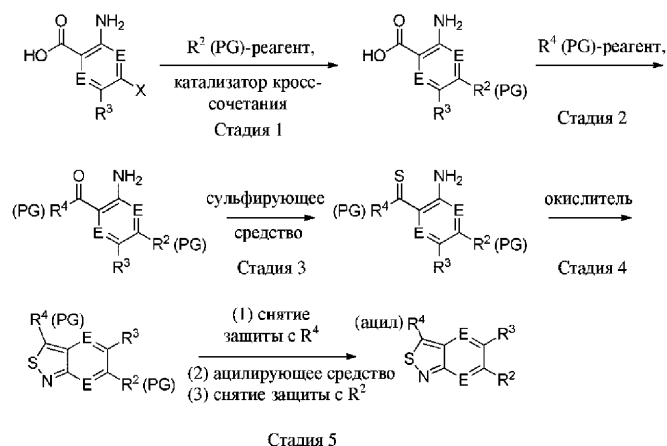
Способ 6.



Способ синтеза 6. Способ 6 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе. В данной альтернативе изотиазольное промежуточное соединение вводят в реакцию с метализирующим средством с активацией X-галогенида. R^2 -группу затем вводят посредством осуществления реакции активированного промежуточного соединения с соответствующим R^2 -реагентом (защищенным). На последней стадии обеспечивают снятие защиты с R^4 -группы и ее ацилируют с введением акриламидного фрагмента.

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

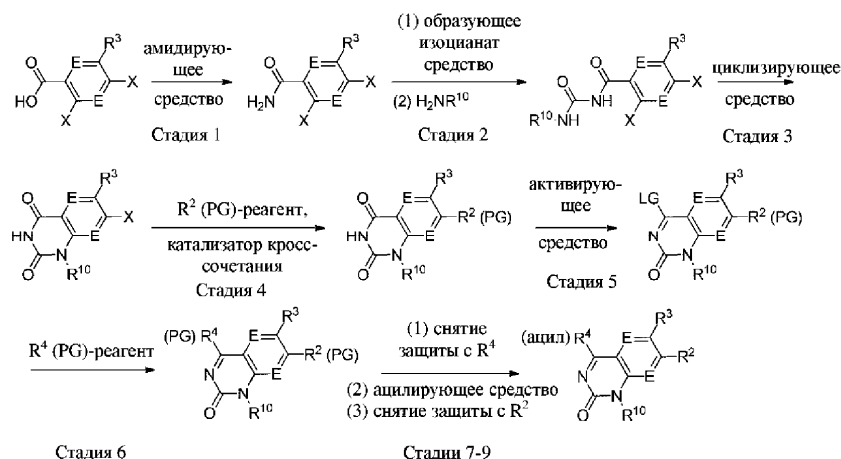
Способ 7.



Способ синтеза 7. Способ 7 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (I), как раскрыто в данном документе.

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

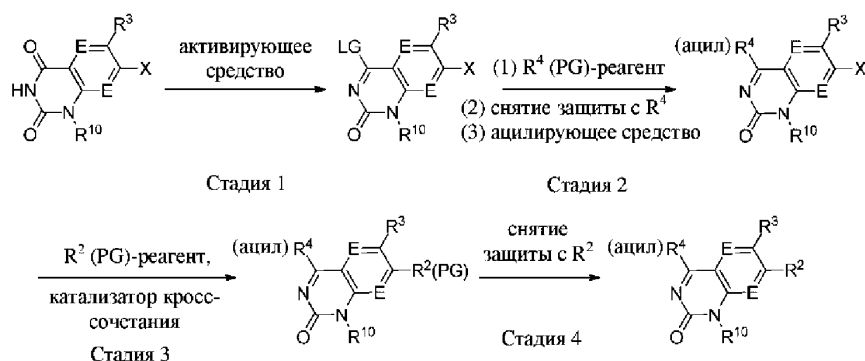
Способ 8.



Способ синтеза 8. Соединение формулы (II), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 8. Соответствующую ароматическую или гетероароматическую кислоту вводят в реакцию с амидирующим средством на стадии 1 с образованием промежуточного соединения, представляющего собой первичный амид. Амид затем вводят в реакцию с образующим изоцианат реагентом и R^{10} -замещенным амином с образованием мочевиного промежуточного соединения.

Предусмотренные образующие изоцианат средства включают оксалилхлорид, тионилхлорид и оксихлорид фосфора. Мочевинное промежуточное соединение затем вводят в реакцию с циклизирующим средством на стадии 3 с образованием показанного хиназолиндионного кольца. Предусмотренные циклизирующие средства включают без ограничения основания, такие как гексаметилдисилазид калия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия и фосфазеновые основания. R^2 -фрагмент затем вводят на стадии 4 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионном промежуточном соединении. Оксогруппу хиназолиндиона затем превращают в уходящую группу на стадии 5 с применением активирующего средства. Предусмотренные активирующие средства включают без ограничения, тионилхлорид, трифлатный ангидрид, оксихлорид фосфора и пентахлорид фосфора. Уходящую группу затем заменяют R^4 -защищенной группой с образованием замещенного хиназолинона, как показано на стадии 6. Остальная последовательность: удаление защитной группы-ацилирование-удаление защитной группы, показанная на стадиях 7-9, аналогична стадии 8 в способе 1.

Способ 9.

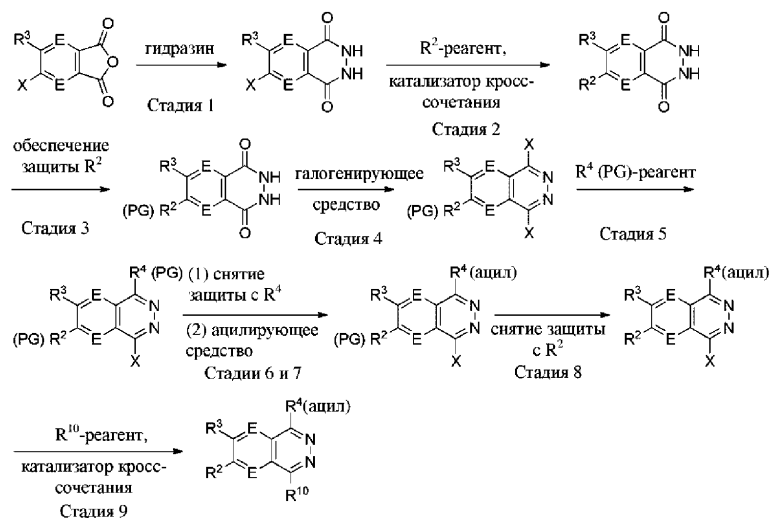


Способ синтеза 9. Способ 9 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хиназолиндиона превращают в уходящую группу на стадии 1.

Стадия 2 предусматривает введение R^4 -группы (защищенной), удаление защитной группы с R^4 -группы и ацилирование свободной R^4 -группы. R^2 -группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R^2 -реагента (защищенного) с X-

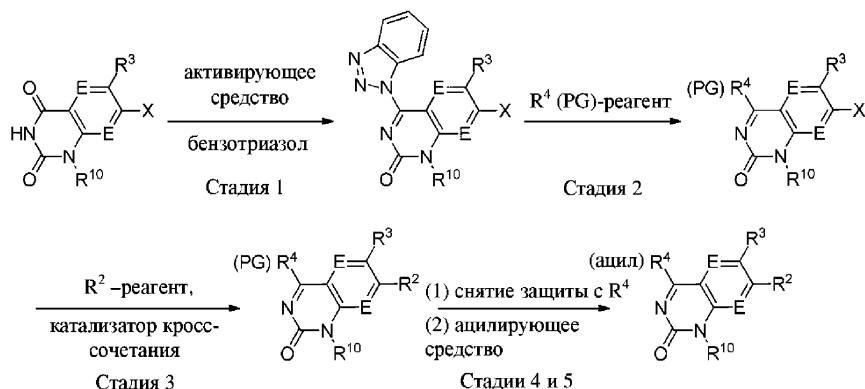
галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R²-группы.

Способ 10.



Способ синтеза 10. Соединение формулы (V), раскрытое в данном документе, может быть синтезировано, как изложено в способе 10. Соответствующий ангидрид вводят в реакцию с гидразином с образованием фталазиндионного кольца, как показано на стадии 1. R²-фрагмент вводят на стадии 2 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R²-реагента с X-галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Затем на стадии 3 обеспечивают защиту R²-группы. Фталазиндионное кольцо дважды галогенируют. Предусмотренное галогенирующее средство включает тионилхлорид, оксихлорид фосфора и оксалилхлорид. Одну из групп, представляющих собой галоген, затем заменяют R⁴-защищенной группой с образованием замещенного фталазинового кольца, как показано на стадии 5. Затем, на стадиях 6 и 7, обеспечивают снятие защиты с R⁴-группы при соответствующих условиях, в зависимости от применяемой защитной группы, и затем свободную R⁴-группу ацилируют с введением акриламидного фрагмента. На стадии 8 обеспечивают снятие защиты с R². Наконец, R¹⁰-фрагмент вводят на стадии 9 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R¹⁰-реагента с X-галогенидом во фталазиновом промежуточном соединении.

Способ 11.



Способ синтеза 11. Способ 11 предусматривает альтернативный способ образования соединений формулы (II), как раскрыто в данном документе. Оксогруппу хиназолиндиона превращают в уходящую группу на стадии 1. R⁴-группу (защищенную) вводят на стадии 2. R²-группу вводят на стадии 3 посредством осуществления реакции кросс-сочетания с использованием соответствующего R²-реагента (защищенного) с X-галогенидом в хиназолиндионовом промежуточном соединении. Наконец, обеспечивают снятие защиты с R⁴-группы и затем ее ацилируют на стадиях 4 и 5.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения

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

Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области

техники в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области техники обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализе, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

Фразы "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т.п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно на уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, DATEM (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

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

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

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области техники и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокислот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-

циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

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

Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению.

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

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

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

При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в форме жидкости или суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения, раскрытого в данном документе. В одном варианте осуществления предусмотрено, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставяться в виде быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

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

Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является не-

водным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т.п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например, Сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

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

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

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

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии).

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

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

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

умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

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

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

В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты, предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

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

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

Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг × 5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг × 100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от прибли-

зительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

Способы применения ингибиторов G12C KRAS.

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

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

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

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

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

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

Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например № доступа NP203524).

Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS извест-

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома in situ (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с окультным первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазий, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Т-клеточная

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

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

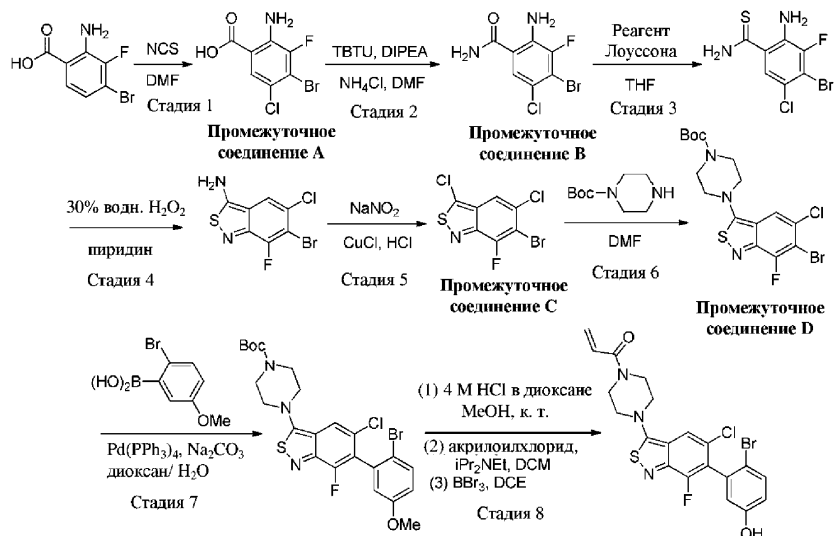
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой ингибирование или активирование активности белка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка, осуществляемые путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения клетки, ткани или органа, которые экспрессируют белок, представляющий интерес, в контакт. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка у субъекта, включая без ограничения грызунов и млекопитающих (например, человека), осуществляемые путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

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

Примеры

Способ 1.

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



Стадия 1: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойная кислота (промежуточное соединение А). Смесь 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (3,91 г, 16,71 ммоль, Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания) и N-хлорсукцинимид (1,36 мл, 16,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (33 мл) перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., добавляли ледяную воду (40 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,48-7,23 (2H, br s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -119,70 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 270,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамид (промежуточное соединение В). Хлорид аммония (1,10 г, 20,6 ммоль) и диизопропилэтиламин (5,13 мл, 29,5 ммоль) последовательно добавляли к смеси 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (промежуточное соединение А, 3,96 г, 14,7 ммоль) и TBUTU (4,97 г, 15,5 ммоль, Advanced ChemTech, Луисвилл, Кентукки, США) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и полученное перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамид.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (1H, br s), 7,72 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,47 (1H, br s), 6,86 (2H, s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -120,79 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 268,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамид. Реагент Лоуссона (2,81 г, 6,95 ммоль) добавляли к 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензамиду (промежуточное соединение В, 3,10 г, 11,59 ммоль) в THF (77 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и последовательно промывали с помощью водного 2 М раствора HCl (50 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический экстракт затем высушивали над Na₂SO₄, собирали посредством фильтрации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамида:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93-10,15 (1H, m), 9,63 (1H, br s), 7,28 (1H, d, J=1,96 Гц), 6,34 (2H, s). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -119,52 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 284,8 (M+H)⁺.

Стадия 4: 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин. Пероксид водорода (30% по весу в воде, 2,93 мл, 28,7 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензотиоамида (2,71 г, 9,55 ммоль) в пиридине (32 мл) и затем обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 24 ч. Добавляли воду (50 мл) и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12-8,26 (2H, m), 7,95-8,06 (1H, m). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -114,32 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 283,0 (M+H)⁺.

Стадия 5: 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазол (промежуточное соединение С). К охлажденной льдом смеси 6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-амин (2,47 г, 8,78 ммоль), воды (12 мл) и

концентрированной хлористоводородной кислоты (37 вес.%, 12 мл, 395 ммоль) медленно добавляли раствор нитрита натрия (0,788 г, 11,4 ммоль) в воде (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч и затем добавляли смесь хлорида меди(I) (1,39 г, 14,1 ммоль) в концентрированной хлористоводородной кислоте (37 вес.%, 12 мл, 395 ммоль) при 0°C. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом. Собранный материал поглощали с помощью (3:1) DCM:MeOH (200 мл) и последовательно промывали с помощью воды (200 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, d, J=1,57 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -111,48 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 425,0 (M+H)⁺.

Стадия 6: трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение D). Смесь 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение C, 150 мг, 0,497 ммоль) и 1-Вос-пиперазина (204 мг, 1,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь затем адсорбировали на силикагель и хроматографически очищали (силикагель, 0-20% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60 (1H, d, J=1,56 Гц), 3,68-3,79 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 1,26 (9H, s); масса/заряд (ESI, +ve) 451,8 (M+H)⁺.

Стадия 7: трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 111 мг, 0,247 ммоль), 2-бром-5-метоксибензолбороновой кислоты (0,114 мл, 0,494 ммоль), карбоната натрия (0,041 мл, 0,988 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (14,3 мг, 0,012 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 21 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, адсорбировали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% (3:1) EtOAc/EtOH в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 558,1 (M+H)⁺.

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

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

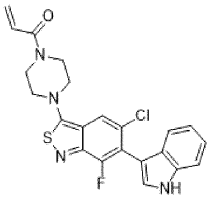
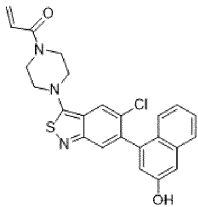
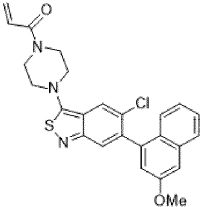
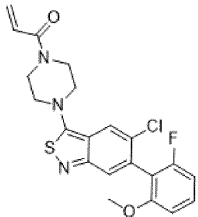
Для соединений без защитной группы метилового эфира - неочищенный материал очищали на данной стадии. Для соединений, несущих защитную группу метилового эфира, - неочищенный материал применяли в следующем превращении без очистки.

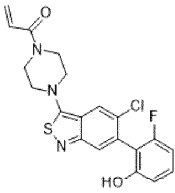
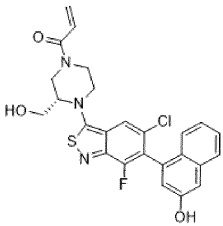
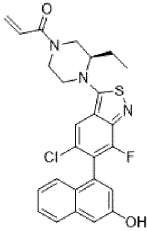
Полученный 1-(4-(6-(2-бром-5-метоксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он поглощали с помощью 1,2-дихлорэтана (2,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор трибромид бора (1,0 М в гексанах, 0,97 мл, 0,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (2,0 мл) и экстрагировали с помощью (2:1) DCM/MeOH (10 мл). Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

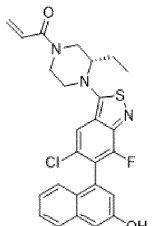
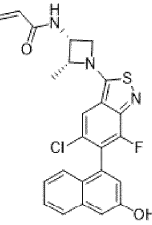
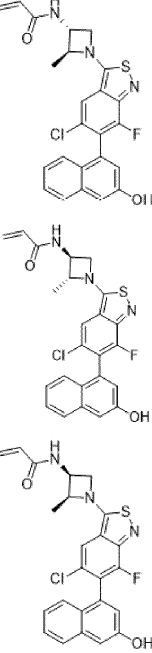
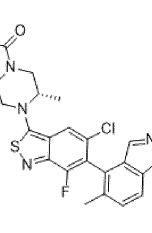
Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-бром-5-гидроксифенил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она:

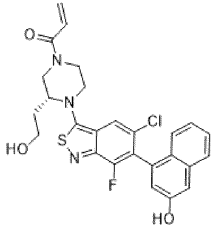
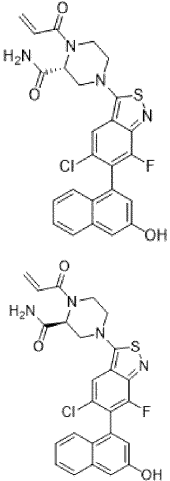
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,81-6,94 (m, 1H), 6,79 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J=19,5 Гц, 4H), 3,63 (br t, J=5,1 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -124,16 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)⁺.

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

№ прим.	Химическая структура	Название	Измене ния в способ е	Реагент
1-2		1-(4-(5-хлор-6-(1H-индол-3-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил) бороновая кислота (Combi-blocks Inc. Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-3		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-4		1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-5		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил) бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM

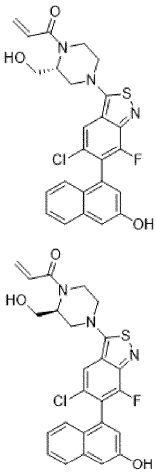
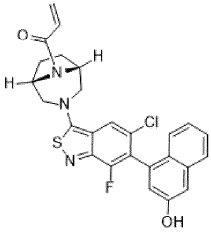
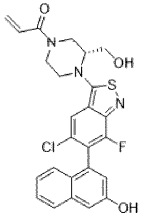
1-6		1-(4-(5-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота, CS_2CO_3 , 100°C , стадия 8-1: TFA/DCM
1-7		1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	(гидроксиметил)пиперазин (Synthonix Inc., Уэйк Форест, Северная Каролина, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-8		1-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-этил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: трет-бутил-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (Accel Pharmtech LLC, Ист Брунсвик, Нью-Джерси, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая

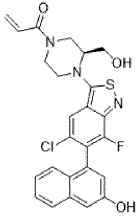
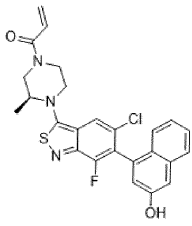
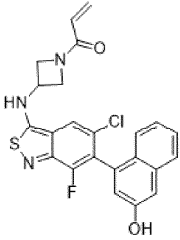
			кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-9		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-метил-3-азетидинил)-2-пропенамид	Стадия 6: трет-бутил-(2-метилазетидин-3-ил)карбамат (PharmaBlock, Нанкин, Китай), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-9			
1-10		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-	Стадия 6: (S)-4-n-вос-2-метилпиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс,

	пиперазинил)-2-пропен-1-он		США), стадия 7: 4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM Стадия 6: (S)-трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (Activate Scientific GmbH, Прин, Германия), стадия 7: (3-метоксинафтаген-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM Стадия 6: пиперазин-2-карбоксамид (Enamine, Киев, Украина), стадия 7: (3-метоксинафтаген-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1:
1-11		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	
1-12		4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоксамид	

TFA/DCM

1-13		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается стадия 8-3	Стадия 7: (2-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-14		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 7: (2-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, стадия 8-1: TFA/DCM
1-15		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидроксиметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: (3S)-1-бос-3-(гидроксиметил)-пиперазин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, стадия 8-1: TFA/DCM

1-16		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-(гидроксиметил)-1-пропен-1-он	-	Стадия 6: трет-бутил-3-((трет-бутилдиметилсил)окси)метил пиперазин-1-карбоксилат, стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота, стадия 8-1: TFA/DCM
1-17		1-((1R,5S)-3-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 6: 8-вос-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (Chem-Impex International, Inc., Вуд Дейл, Иллинойс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил)бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-18		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2-(гидроксиметил)-1-пропен-1-он	-	Стадия 6: 4-н-вос-2-гидроксиметилпиперазин (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США), стадия 7: (3-

		пиперазинил)-2-пропен-1-он	метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-19		1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 6: (S)-4-n-boc-2-метилпиперазин (CNH Technologies, Inc., Вобурн, Массачусетс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), стадия 8-1: TFA/DCM
1-20		1-(3-((5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил) амино)-1-азетидинил)-2-пропен-1-он	Стадия 6: 1-boc-3-аминоазетидин (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США), стадия 7: (3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

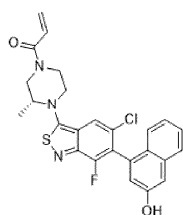
Стадия 6: (R)-4-n-вос-2-метил-
пиперазин (CNH
Technologies,
Inc., Вобурн,
Массачусетс,
США),**стадия 7:** (3-
метоксинафтален-
1-ил) бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),**стадия 8-1:**

TFA/DCM

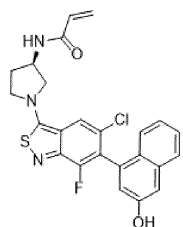
Стадия 6: (3R)-(-)-3-трет-
бутоксикарбонила
минопирролидин(Oakwood
Products, Inc.,
Эстилл, Южная
Каролина, США),**стадия 7:** (3-
метоксинафтален-
1-ил) бороновая
кислота (Ark
Pharm Inc.,
Арлингтон-Хайтс,
Иллинойс, США),**Стадия 8-1:**

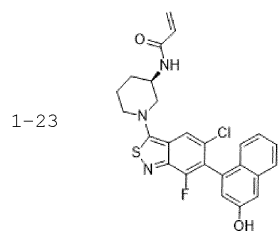
TFA/DCM

1-21

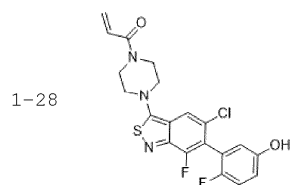
1-((3R)-4-(5-
хлор-7-фтор-6-
(3-гидрокси-1-
нафталенил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-метил-1-
пиперазинил)-2-
пропен-1-он

1-22

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



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



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

Стадия 6: (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США),

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

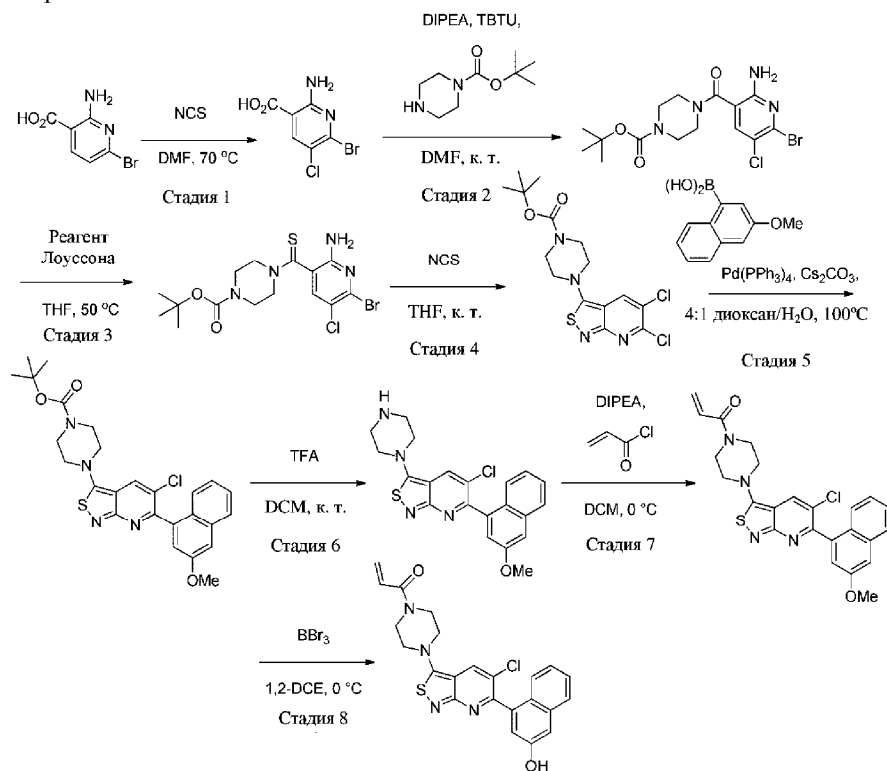
стадия 8-1:

TFA/DCM

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

Способ 2.

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



Стадия 1: 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновая кислота.

N-хлорсулцинимид (2,78 г, 20,8 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-бромникотиновой кислоты

(4,51 г, 20,8 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США) в DMF (75 мл) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Затем нагревание останавливали и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду. После того как лед растаял, полученную взвесь фильтровали через воронку из фриттованного стекла. Собранные твердые вещества высушивали на воздухе, получая 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновую кислоту:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (br. s, 2H); масса/заряд (ESI, +ve) 250,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-амино-6-бром-5-хлорникотиновой кислоты (1,12 г, 4,5 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли TBTU (1,93 г, 6,0 ммоль). Через 5 мин. Реакционную смесь последовательно обрабатывали с помощью 1-Вос-пиперазина (912 мг, 4,9 ммоль) и DIPEA (2,33 мл, 13,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 25 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (75 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью воды (2×), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 7% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 1,40 (s, 9H); масса/заряд (ESI, +ve) 419,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилат. Реагент Лоуссона (353 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорникотиноил)пиперазин-1-карбоксилата (610 мг, 1,45 ммоль) в THF (7,5 мл) и полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее последовательно обрабатывали водой (10 мл) и водным 1N. раствором HCl (4 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-6% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47 (s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 4,30 (ddd, J=13,3, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 1,41 (s, 9H); масса/заряд (ESI, +ve) 434,9 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. NCS (116 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-5-хлорпиридин-3-карбонотиоил)пиперазин-1-карбоксилата (343 мг, 0,79 ммоль) в THF (8 мл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Затем добавляли смесь воды (10 мл) и 1 М водного раствора сульфата натрия (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 4% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (s, 1H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H); масса/заряд (ESI, +ve) 389,0 (M+H)⁺.

Стадия 5: трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил-4-(5,6-дихлоризотиазоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (154 мг, 0,36 ммоль), (3-метоксинафтаген-1-ил)бороновой кислоты (287 мг, 1,42 ммоль) и карбоната цезия (463 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) барботировали аргоном перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (41 мг, 0,04 ммоль).

Реакционную смесь снова барботировали аргоном, затем нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 25 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-3,5% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)изотиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 511,1 (M+H)⁺.

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

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J=3,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 411,0 (M+H)⁺.

Стадия 7: 1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафтагенил)[1,2]тиазоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-1-

пиперазинил)-2-пропен-1-он. К охлажденной льдом взвеси 5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)изотиазоло[3,4-*b*]пиридина (TFA-соль; 100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) последовательно добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль) и акрилоилхлорид (23 мкл, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 70 мин. и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×) и объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 7% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-6-(3-метокси-1-нафталенил) [1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,3 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 465,0 (M+H)⁺.

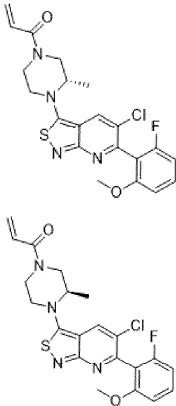
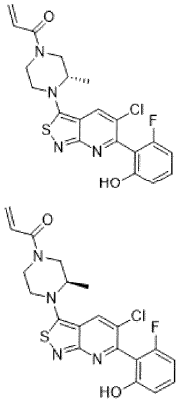
Стадия 8: 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*i*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 400 мкл, 0,40 ммоль) добавляли (по каплям) к охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)изотиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (37,3 мг, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,3 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (4:1) DCM:MeOH (2×). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

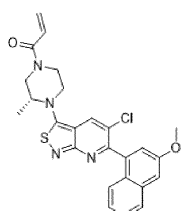
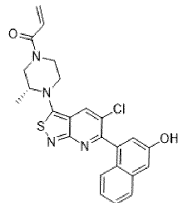
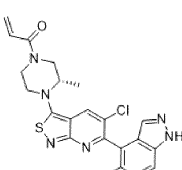
Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-6% MeOH в DCM) обеспечивала получение 1-(4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J=2, 1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 451,0 (M+H)⁺.

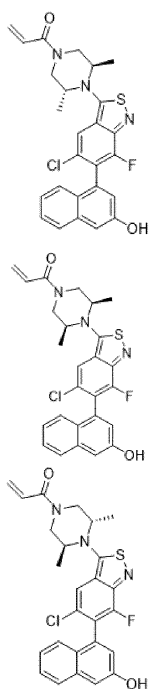
Таблица 2

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

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

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

2-7

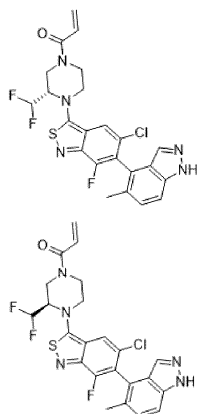


1-(4-(5-хлор-
7-фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталинил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3,5-
диметил-1-
пиперазинил)-
2-пропен-1-он

-

Стадия 1: 2-амино-4-бром-3-фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания), **стадия 2:** 1-вос-3,5-диметилпиперазин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), **стадия 7:** (3-метоксинафтален-1-ил) бороновая кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), **стадия 8-1:** TFA/DCM

2-8

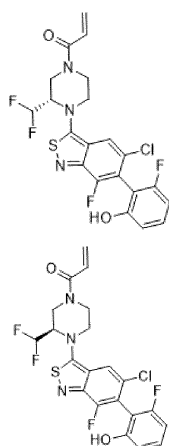


1-(4-(5-хлор-
7-фтор-6-(5-
метил-1Н-
индазол-4-ил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-
(диформетил)-
1-
пиперазинил)-
2-пропен-1-он

-

Стадия 1: 2-амино-4-бром-3-фторбензойная кислота (Apollo Scientific Ltd., Стокпорт, Великобритания), **стадия 2:** трет-бутил-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилат (Enamine, Киев, Украина), **стадия 7:** (5-метил-1Н-индазол-4-

2-9



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

стадию 8-
3
осуществл
яли до
стадий 8-
2

ил) бороновая
кислота
(Combi-Blocks,
Inc.), **стадия 8-
1:** TFA/DCM

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

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

7: 2-фтор-6-
метокси-
фенилбороновая
кислота
(Accela ChemBio
Inc., Сан-Диего,
Калифорния, США),

стадия 8-1:

TFA/DCM

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

Стокпорт,
Великобритания),
стадия 2: 1-вос-
3-изопропил-

пиперазин

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

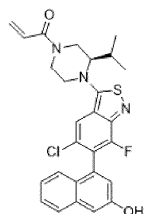
стадия 7: (3-
метоксинафтаген-
1-ил) бороновая
кислота (Ark

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

стадия 8-1:

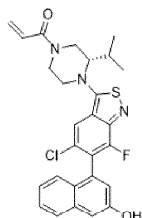
TFA/DCM

2-10



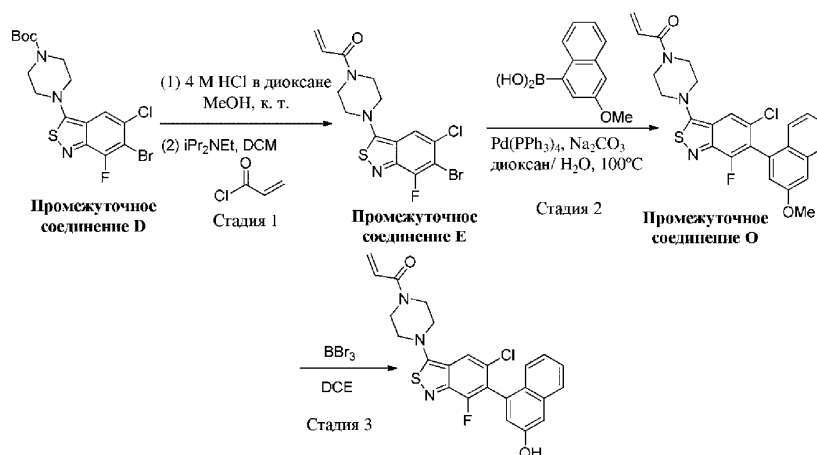
1-(4-(5-хлор-
7-фтор-6-(3-
гидрокси-1-
нафталинил)-
2,1-
бензотиазол-3-
ил)-3-(2-
пропанил)-1-
пиперазинил)-
2-пропен-1-он

-



Способ 3.

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



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

Суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она:

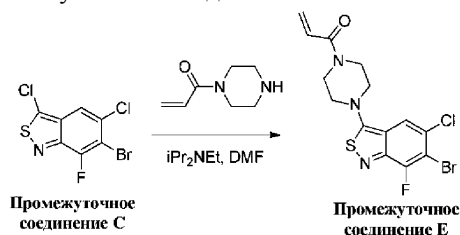
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13 (1H, d, $J=1,56$ Гц), 6,84 (1H, dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,17 (1H, dd, $J=2,35, 16,63$ Гц), 5,66-5,82 (1H, m), 3,73-3,93 (4H, m), 3,55-3,67 (4H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,39 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 405,8 (M+H) $^+$.

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

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

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

Альтернативный синтез промежуточного соединения E.

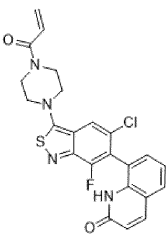
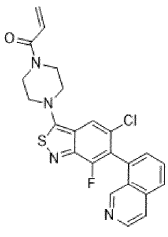
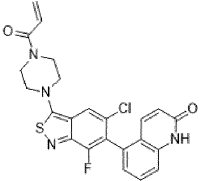
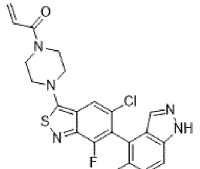


1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаден-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение E, альтернативный синтез). К раствору 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение C, 715 мг, 2,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,6 мл) последовательно добавляли раствор 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-бис(2,2,2-трифторацетат)

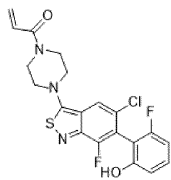
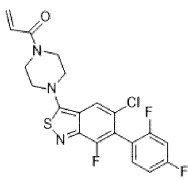
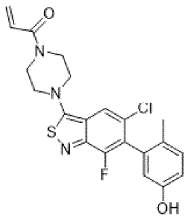
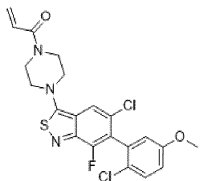
(961 мг, 2,61 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) в N,N-диметилформамиде (5,6 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,243 мл, 7,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и затем нагревали при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь добавляли к ледяной воде (10 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды. Собранное твердое вещество адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-3% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

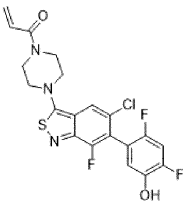
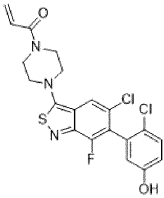
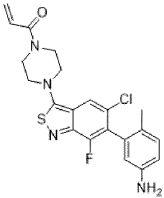
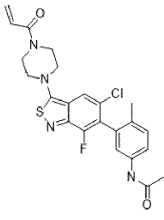
Таблица 3

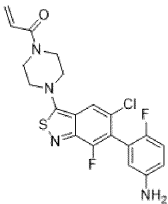
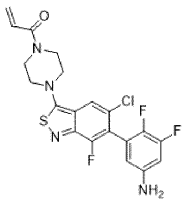
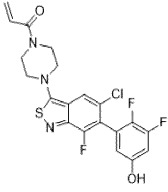
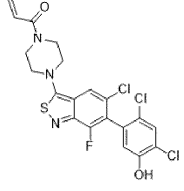
Соединения от 3-2 до 3-24 получали согласно процедуре, описанной в способе 3, стадии 1-3, выше следующим образом

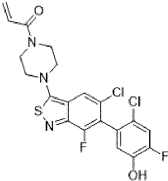
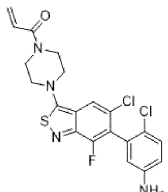
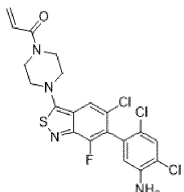
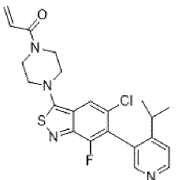
№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
Стадия 2: 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2(1H)-он				
3-2		8-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-2(1H)-хинолинон	исключается я стадия 3	(Chem Shuttle, Хэйворд, Калифорния, США), S-Phos Pd G3, водн. K ₂ CO ₃ , 1,4-диоксан
3-3		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(8-изохинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается я стадия 3	Стадия 2: 8-бороноизохинолин (Frontier Scientific, Inc., Логан, Юта, США)
3-4		5-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-2(1H)-хинолинон	исключается я стадия 3	Стадия 2: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2(1h)-он (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)
3-5		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-	исключается я стадия 3	Стадия 2: 4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США)

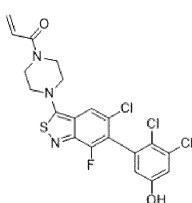
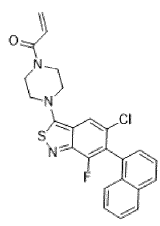
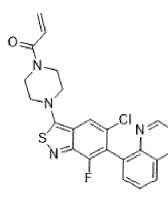
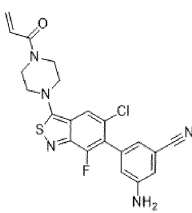
пропен-1-он

3-6		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-фтор-6-метокси-фенилбороновая кислота (Accela ChemBio Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-7		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дифторфенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: (2,4-дифторфенил)борон овая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-8		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метилфенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: (5-гидрокси-2-метилфенил)боронов ая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-9		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-5-метоксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: 2-хлор-5-метоксифенилборон овая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-10		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дифтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 1-бороновая кислота-2,4-дифтор-5-метокси-бензол (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-11		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-хлор-5-метоксифенилборон овая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-12		1-(4-(6-(5-амино-2-метилфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: (5-амино-2-метилфенил) бороно вая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-13		N-(3-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)-4-метилфенил) ацет амид	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: [5-(ацетиламино)-2-метилфенил] бороно вая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

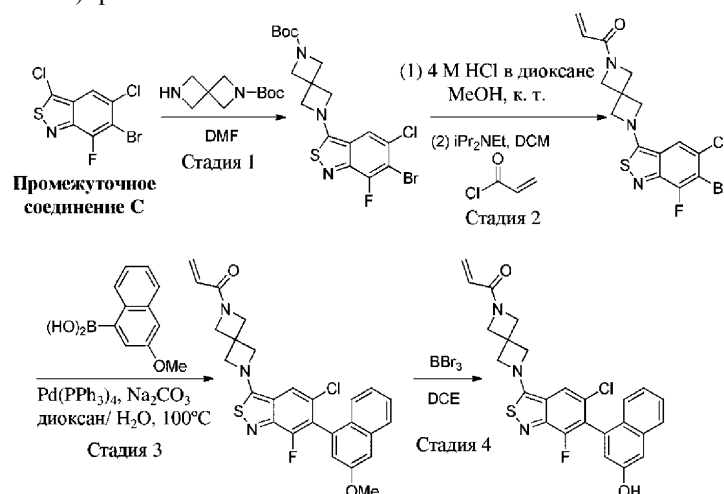
3-14		1-(4-(6-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: 2-фтор-5-аминофенилборонов ая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-15		1-(4-(6-(5-амино-2,3-дифторфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключаетс я стадия 3	Стадия 2: 3-бороно-4,5-дифторанилин (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-16		1-(4-(5-хлор-6-(2,3-дифтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2,3-дифтор-5-метоксифенилборон овая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-17		1-(4-(5-хлор-6-(2,4-дихлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (2,4-дихлор-5-метоксифенил)боро новая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

3-18		1-(4-(5-хлор-6-(2-хлор-4-фтор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (2-хлор-4-фтор-5-метоксифенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-19		1-(4-(6-(5-амино-2-хлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается я стадия 3	Стадия 2: (5-амино-2-хлорфенил)бороновая кислота, гидроклорид (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-20		1-(4-(6-(5-дихлорфенил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: (5-амино-2,4-дихлорфенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
3-21		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(4-(2-пропанил)-3-пиридирил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	исключается я стадия 3	Стадия 2: (4-изопропилпиридин-3-ил)бороновая кислота (Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США)

3-22		1-(4-(5-хлор-6-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 2: 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Anisyn Inc., Каламазу, Мичиган, США)
3-23		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(нафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	исключается	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: (1-нафталил)бороновая кислота, Cs ₂ CO ₃ , 80°C
3-24		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(хинолин-8-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	исключается	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: 8-хинолинбороновая кислота (Frontier Scientific Inc., Логан, Юта, США), Cs ₂ CO ₃ , 80°C
3-25		3-амино-5-(5-хлор-7-фтор-3-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2,1-бензотиазол-6-ил)бензонитрил	исключается	Стадия 1-1: TFA/DCM, стадия 2: (3-амино-5-цианофенил)бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), S-Phos Pd G3, K ₂ CO ₃ , 100°C

Способ 4.

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



Стадия 1: трет-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. Смесь 6-бром-3,5-дихлор-7-фторбензо[с]изотиазола (промежуточное соединение С, 169 мг, 0,562 ммоль) и 2-Вос-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (212 мг, 1,07 ммоль, AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсиль-

вания, США) в DMF (3,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Добавляли ледяную воду (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением трет-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52-7,74 (1 H, m), 4,55 (4H, s), 4,09 (4H, s), 1,38 (9 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,55 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 464,0 (M+1).

Стадия 2: 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Раствор хлороводорода (4М в 1,4-диоксане, 5,0 мл, 20 ммоль) добавляли к трет-бутил-6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилату (249 мг, 0,538 ммоль) в метаноле (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-5-хлор-7-фтор-3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензо[с]изотиазола: масса/заряд (ESI, +ve) 363,8 (M+1) $^+$.

К данному материалу добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,281 мл, 1,61 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли акрилоилхлорид (0,2 М в DCM, 2,69 мл, 0,538 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографически (силикагель, 0-10% (3:1) EtOAc/EtOH в DCM) с получением 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,65 (1H, d, J=1,4 Гц), 6,25-6,36 (1H, m), 6,10 (1 H, dd, J=17,0, 2,3 Гц), 5,64-5,72 (1H, m), 4,58 (4H, s), 4,47 (2H, s), 4,18 (2H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,54 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 418,0 (M+H) $^+$.

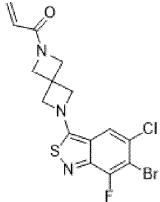
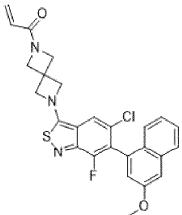
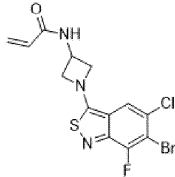
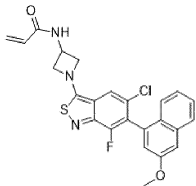
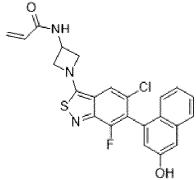
Стадия 3: 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Смесь 1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (102 мг, 0,245 ммоль), (3-метоксинафтален-1-ил)бороновой кислоты (59,3 мг, 0,294 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (28,3 мг, 0,024 ммоль) и карбоната натрия (104 мг, 0,979 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем адсорбировали на силикагель и очищали хроматографически (силикагель, 0-5% MeOH в DCM). Очищенный материал подвергали воздействию ультразвука в MeOH и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом с получением 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она:

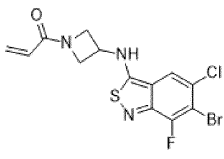
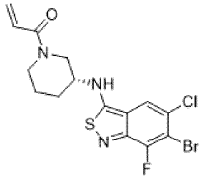
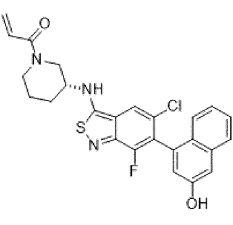
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1H, s), 7,45-7,57 (2H, m), 7,23-7,36 (2H, m), 7,16 (1 H, d, J=2,5 Гц), 6,27-6,39 (1H, m), 6,11 (1H, dd, J=17,0, 2,2 Гц), 5,65-5,76 (1H, m), 4,58-4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,93 (3H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -123,88 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 494,0 (M+H) $^+$.

Стадия 4: 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он. Трибромид бора (1,0 М в гексанах, 0,638 мл, 0,638 ммоль) добавляли к охлажденному льдом 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-ону (63 мг, 0,128 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM:MeOH (10 мл). Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-2% MeOH (с использованием 2 М аммиака) в DCM) обеспечивала получение 1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,82-10,04 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,66 (1H, s), 7,43 (1H, dt, J=8,3, 4,0 Гц), 7,26 (1 H, d, J=2,3 Гц), 7,22 (2H, d, J=3,7 Гц), 7,05 (1 H, d, J=2,3 Гц), 6,26-6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, J=16,8, 2,2 Гц), 5,66-5,72 (1H, m), 4,58-4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2 H, s). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -123,98 (1F, s); масса/заряд (ESI, +ve) 480,0 (M+H) $^+$.

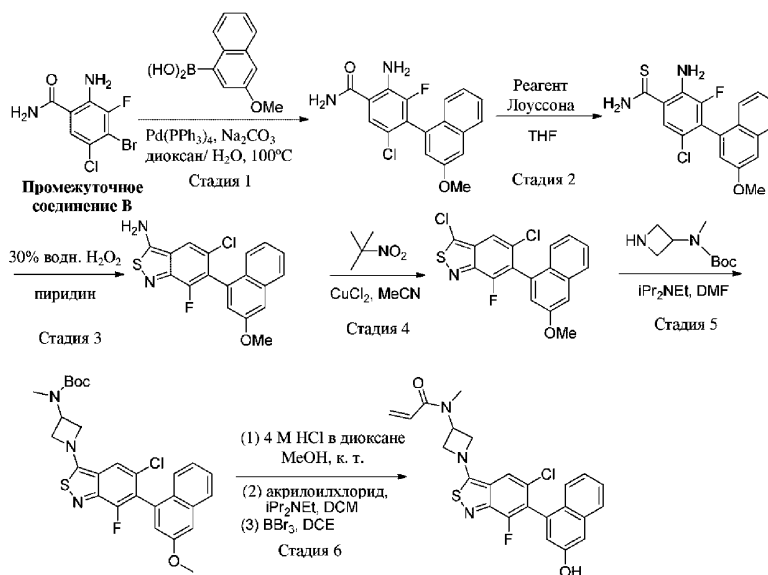
Таблица 4
Соединения от 4-2 до 4-9 получали согласно процедуре, описанной
в способе 4, стадии 1-4, выше следующим образом

№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
4-2		1-(6-(6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гепт-2-ил)-2-пропен-1-он	исключаются я стадии 3 и 4	-
4-3		1-(6-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-пропен-1-он	исключается я стадия 4	-
4-4		N-(1-(6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	исключаются я стадии 3 и 4	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
4-5		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	исключается я стадия 4	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)
4-6		N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-2-пропенамид	-	Стадия 1: 3-N-вос-амино-азетидин, HCl-соль (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

4-7		1-(3-((6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)амино)-1-азетидинил)-2-пропен-1-он	Стадия 1: 1-вос-3-исключаются аминоазетидин я стадии 3 (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
4-8		1-((3R)-3-((6-бром-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)амино)-1-пиперидинил)-2-пропен-1-он	Стадия 1: (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США)
4-9		1-((3R)-3-((5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Стадия 1: (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (AstaTech, Inc., Бристоль, Пенсильвания, США)

Способ 5.

Пример 5-1: N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-N-метил-2-пропенамид



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

ил)бензамида. Хроматографическая очистка концентрированного фильтрата (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение дополнительного 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензамида.

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

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

Стадия 3: 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин. Раствор пероксида водорода (30% в воде, 2,2 мл, 21,3 ммоль) медленно добавляли к охлажденному льдом раствору 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)бензотиоамида (1,92 г, 5,33 ммоль) в пиридине (18 мл). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и ее перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (60 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, последовательно промывали с помощью воды и MeOH и высушивали под вакуумом с получением 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 7,93 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,9$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -124,71 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 359,0 (M+H) $^+$.

Стадия 4: 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол. 5-Хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин (1,55 г, 4,31 ммоль) добавляли порциями на протяжении 15 мин. к суспензии хлорида меди(II) (0,870 г, 6,47 ммоль) и трет-бутилнитрита (0,77 мл, 6,47 ммоль) в ацетонитриле (43 мл) при 65°C. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. и затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью ледяной воды (50 мл). Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом. Остаток подвергали воздействию ультразвука в DCM (10 мл) и суспендированное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали под вакуумом с выделением непрореагировавшего 5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-амин. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазола.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -122,17 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 378,0 (M+H) $^+$.

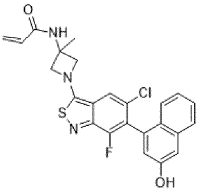
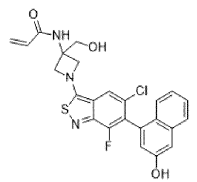
Стадия 5: трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат. Смесь 3,5-дихлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазола (100 мг, 0,264 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,793 ммоль) и 3-Вос-3-метиламиноазетидина (0,098 мл, 0,529 ммоль, Beta Pharma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

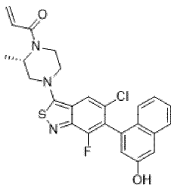
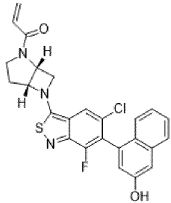
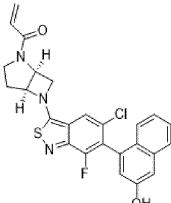
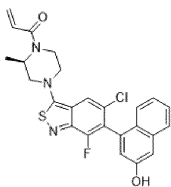
Стадия 6: N-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-азетидинил)-N-метил-2-пропенамид. Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (131,1 мг, 0,248 ммоль) за три стадии в соответствии с процедурой, изложенной в способе 1, стадия 8:

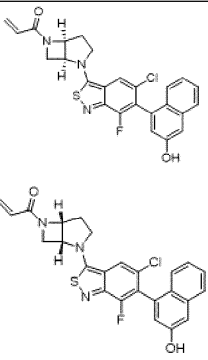
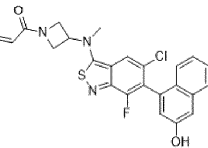
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,89-10,10 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,2, 5,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1H), 6,10-6,23 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 5,37-5,59 (m, 1H), 4,63-4,74 (m, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -124,10 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H) $^+$.

Таблица 5

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

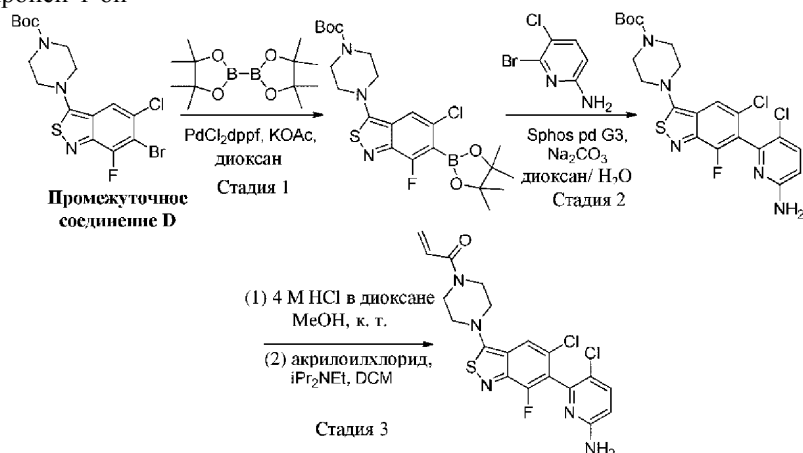
№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
5-2		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-3-азетидинил)-2-пропенамид	Стадия 5: 3-(Вос-амино)-3-метилазетидин гидрохлорид (Advanced ChemBlocks, Inc., Берлингейм, Калифорния, США)
5-3		<i>N</i> -(1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(гидро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

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

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

Способ 6.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 1,10 г, 2,45 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,86 г, 7,34 ммоль), ацетата калия (0,61 мл, 9,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,537 г, 0,734 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) нагревали при 100°C в течение 40 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, от 0% до 100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) с получением трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 3,59 (br d, J=4,7 Гц, 4H), 3,44-3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,15 (s, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -125,11 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 498,0 (M+H)⁺.

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

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

пиперазинил)-2-пропен-1-он. Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-4-(6-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (31,6 мг, 0,063 ммоль) за две стадии в соответствии с процедурой, изложенной в способе 1, стадия 8:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97-8,10 (m, 1H), 7,60 (d, J=8, 9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, J=16,8, 2,3 Гц, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,86 (br d, J=19,9 Гц, 4H), 3,63 (br d, J=1,0 Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -126,04 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 452,0 (M+H) $^+$.

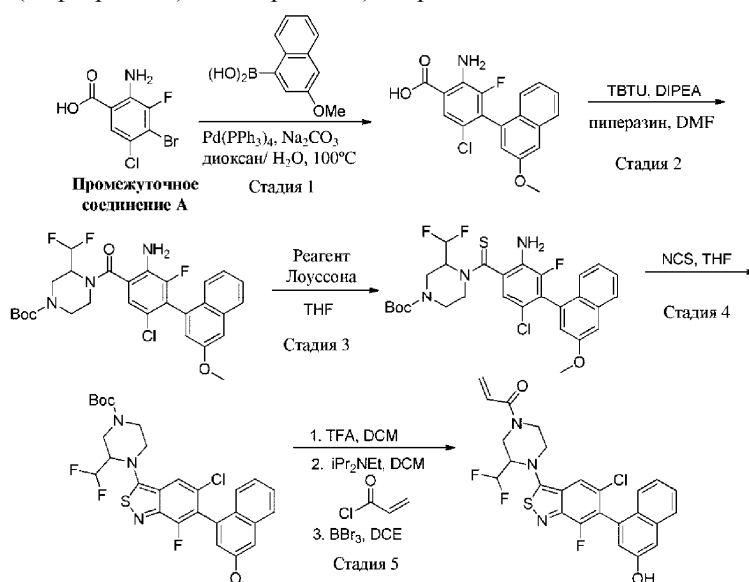
Таблица 6

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

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

Способ 7.

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



Стадия 1: 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензойная кислота. Получали из промежуточного соединения А с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадия 7: масса/заряд (ESI, +ve) 346,0 (M+H) $^+$.

Стадия 2: трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензойной кислоты (0,150 г, 0,434 ммоль), TBUTU (0,188 г, 0,586 ммоль), трет-бутил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,123 г, 0,521 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,302 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь затем промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и водный промывочный раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-40% EtOAc/гептан) обеспечивала получение трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 586 (M+Na) $^+$.

Стадия 3: трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. Реагент Лоуссона (0,041 мл, 0,10 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензоил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,095 г, 0,168 ммоль) в THF (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хро-

матографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 602,2 (M+Na)⁺.

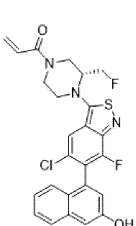
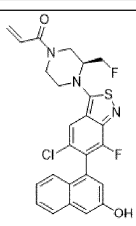
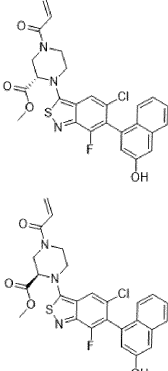
Стадия 4: трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилат. NBS (0,022 г, 0,17 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-(2-амино-5-хлор-3-фтор-4-(3-метоксинафтален-1-ил)фенилкарбонотиоил)-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилата в THF (7 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали с помощью 10% тиосульфата натрия. Водный промывочный раствор экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои затем концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 578,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: 1-((3R)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(диформетил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он|1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(диформетил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Получали с применением процедуры, аналогичной процедуре, описанной в способе 1, стадии 8:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (br. s., 1H) 8,12 (d, J=2, 2 Гц, 1H) 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H) 7,43 (br t, J=7,0 Гц, 1H) 7,20-7,30 (m, 3H) 7,08 (dd, J=5,8, 2,2 Гц, 1H) 6,78-6,91 (m, 1H) 6,27-6,70 (m, 1H) 6,20 (dd, J=16,6, 2,0 Гц, 1H) 5,76-5,84 (m, 1H) 4,73-4,87 (m, 1H) 4,19-4,72 (m, 2H) 3,55-3,90 (m, 3H) 3,36-3,47 (m, 1H); масса/заряд (ESI, +ve) 518,0 (M+H)⁺.

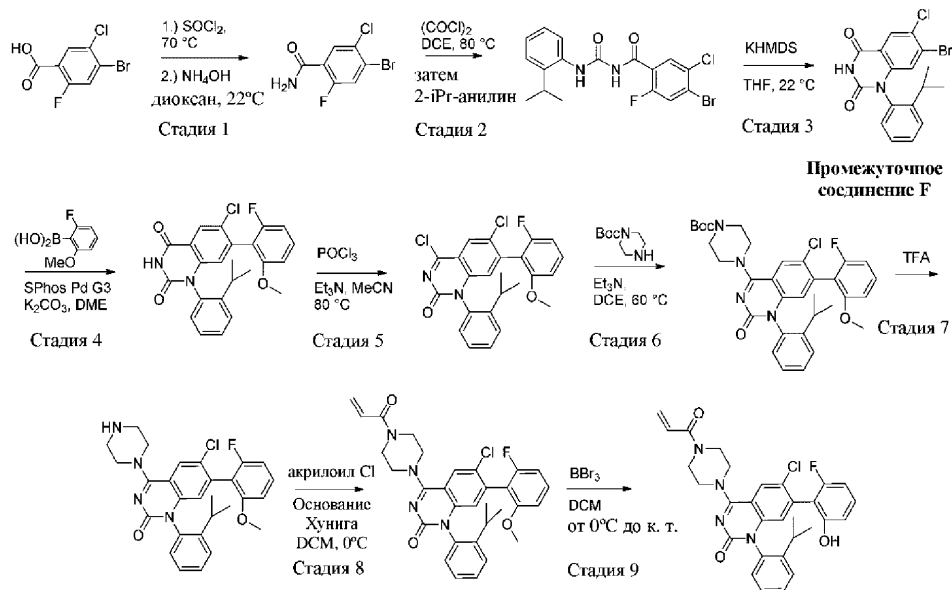
Таблица 7

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

№ прим.	Химическая структура	Название	Реагент
7-2		1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-(фторметил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	Стадия 2: трет-бутиловый сложный эфир 3-фторметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)
			
7-3		метил-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоксилат	Стадия 2: метиловый сложный эфир 4-вос-пиперазин-2-карбоновой кислоты (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

Способ 8.

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



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

Стадия 2: 4-бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)бензамид. Смесь 4-бром-5-хлор-2-фторбензамида (5,90 г, 23,4 ммоль) и оксалилхлорида (1М в DCM; 12,9 мл, 25,7 ммоль) в DCE (100 мл) перемешивали с использованием обратного холодильника при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и добавляли 2-изопропиламин (6,62 мл, 46,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C. Осажденное твердое вещество удаляли посредством фильтрации и собранный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-5-хлор-2-фтор-N-((2-изопропилфенил)карбамоил)бензамида:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (br. s., 1H) 10,31 (s, 1H) 7,97-8,05 (m, 2H) 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7,32-7,38 (m, 1H) 7,14-7,25 (m, 2H) 3,11 (spt, J=6,8 Гц, 1H) 1,24 (d, J=6, 8 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -113,6 (s, 1F); масса/заряд (ESI, +ve) 412,7 и 414,6 (M+H)⁺.

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

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (br. s., 1H) 8,29 (s, 1H) 7,55-7,59 (m, 2H) 7,39-7,44 (m, 1H) 7,16 (d, J=7,8 Гц, 1H) 6,75 (s, 1H) 2,59-2,77 (m, 1H) 1,17-1,24 (m, 3H) 1,11 (d, J=6, 8 Гц, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 392,9 и 395,0 (M+H)⁺.

Стадия 4: 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение F, 1,17 г, 2,96 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (2,02 г, 11,9 ммоль), SPhos Pd G3 (0,128 г, 0,148 ммоль) и карбоната калия (2М в воде, 4,45 мл, 8,90 ммоль) в DME (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (3 × 100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (d, J=1,2 Гц, 1H) 8,11 (d, J=3,3 Гц, 1H) 7,53-7,59 (m, 1H) 7,48 (tt, J=7,0, 2,2 Гц, 1H) 7,38-7,44 (m, 1H) 7,32-7,37 (m, 2H) 6,93 (dd, J=8, 4, 4,3 Гц, 1H) 6,86 (t, J=8,7 Гц, 1H) 6,15 (s, 1H) 3,66 (d, J=30 Гц, 3H) 2,73 (dq, J=14,2, 7,0 Гц, 1H) 1,11 (t, J=7,1 Гц, 3H) 1,03 (dd, J=12,7, 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -113,8 (s, 1F) -115,2 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 439,1 (M+H)⁺.

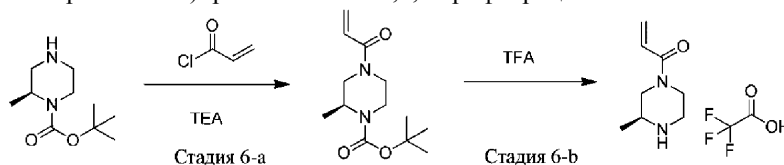
Стадия 5: 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. К раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (0,395 г, 0,900 ммоль) и Et_3N (0,753 мл, 5,40 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,503 мл, 5,40 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 457,1 (M+H)⁺.

Альтернативная процедура для стадии 5 (применяется, как указано в таблице ниже). К перемешиваемой смеси продукта со стадии 4 (1,0 экв.), триэтиламина (18,0 экв.) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (12 экв.) в ацетонитриле (0,07 М) добавляли оксихлорид фосфора (6,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь затем медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (100 мл) при 10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения в виде бензотриазольного аддукта, которое применяли непосредственно на стадии 6.

Стадия 6: трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Раствор 4,6-дихлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (полученный согласно способу 8, стадии 5), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,335 г, 1,80 ммоль) и Et_3N (0,753 мл, 5,40 ммоль) в DCE (9 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (3 × 75 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-60% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата: масса/заряд (ESI, +ve) 607,3 (M+H)⁺.

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

(S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат



Стадия 6-а: (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. Акрилоилхлорид (1,34 мл, 16,5 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-бос-2-метил-пиперазина (3,00 г, 15,0 ммоль, Bos Sciences, Ширли, Нью-Йорк) в THF (30,0 мл) при -10°C и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин. Затем медленно добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 15 мин, затем обеспечивали ее нагревание до к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и органические слои затем объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,72-6,85 (m, 1H) 6,10-6,18 (m, 1H) 5,68-5,76 (m, 1H) 4,08-4,32 (m, 2H) 3,68-4,03 (m, 2H) 2,86-3,14 (m, 2H) 2,66-2,80 (m, 1H) 1,38-1,43 (s, 9H) 0,96-1,04 (m, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 277,3 (M+Na)⁺.

Стадия 6-б: (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетат. Смесь (S)-трет-бутил-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,21 г, 12,62 ммоль) и TFA (4,7 мл, 63,1 ммоль) в DCM (16 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением (S)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он-2,2,2-трифторацетата:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70-8,99 (m, 1H) 6,74-6,91 (m, 1H) 6,12-6,26 (m, 1H) 5,70-5,84 (m, 1H) 4,25-4,44 (m, 1H) 4,07-4,25 (m, 1H) 3,49-3,53 (m, 1H) 3,22-3,32 (m, 2H) 2,92-3,08 (m, 2H) 1,14-1,29 (m, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 155,1 (M+H)⁺.

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

Стадия 8: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. К охлажденному льдом раствору 6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она и DIPEA (0,85 мл, 4,9

ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,079 мл, 0,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (3 × 75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, подвергали декантации и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (d, J=1,2 Гц, 1H) 7,41-7,54 (m, 2H) 7,29-7,37 (m, 2H) 7,14 (dt, J=7,8, 1,7 Гц, 1H) 6,70-6,79 (m, 2H) 6,58-6,68 (m, 1H) 6,50 (d, J=7,4 Гц, 1H) 6,39 (dd, J=16,8, 1,8 Гц, 1H) 5,75-5,84 (m, 1H) 3,79-4,06 (m, 8H) 3,75 (s, 2H) 3,66 (s, 1H) 2,69 (tt, J=13,4, 6,8 Гц, 1H) 1,20-1,24 (m, 3H) 1,07 (dd, J=6,8, 3,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -113,05 (s, 1F)-113,55 (s, 1F); масса/заряд (ESI, +ve) 561,2 (M+H)⁺.

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

Насыщенный водный раствор NaHCO₃ добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (3×100 мл). Органический слой затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

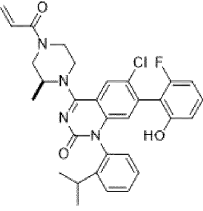
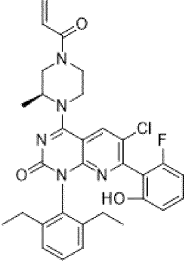
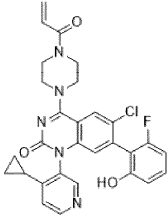
Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинона:

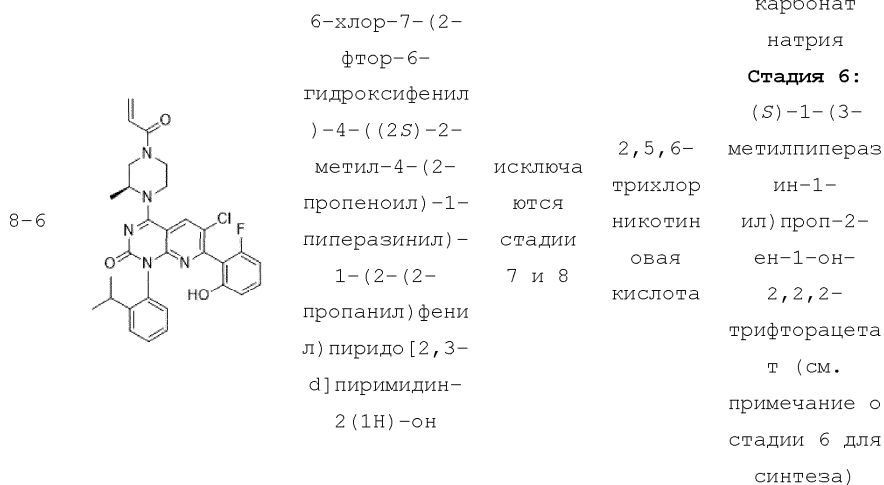
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (br. d., J=15,1 Гц, 1H) 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1H) 7,51-7,56 (m, 1H) 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1H) 7,33 (tdd, J=7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Гц, 1H) 7,14-7,25 (m, 2H) 6,84 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1H) 6,62-6,74 (m, 2H) 6,14-6,26 (m, 2H) 5,71-5,78 (m, 1H) 3,71-3,99 (m, 8H) 2,52-2,59 (m, 1H) 1,02-1,12 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -113,6 (s, 1F)-114,8 (s, 1F), масса/заряд (ESI, +ve) 547,1 (M+H)⁺.

Таблица 8

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

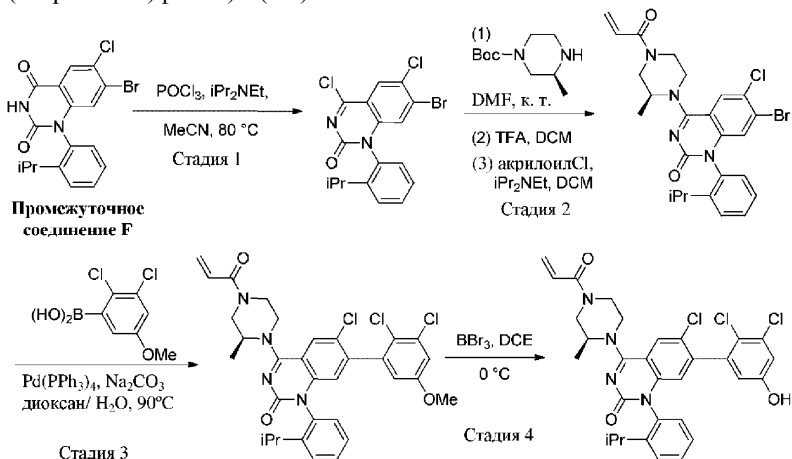
№ при м.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Исходный материал	Реагенты
8-2		6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он	исключаются стадии 7 и 8	2,5,6-трихлорникотиновая кислота	Стадия 4: карбонат натрия Стадия 6: 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США)

8-3		6-хлор-7-(2- фтор-6- гидроксифенил) -4-((2S)-2- метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)- 1-(2-(2- пропанил)фени л)-2(1H)- киназолинон	-	4-бром- 5-хлор- 2- фторбен зойная кислота	Стадия 6: (S)-трет- бутил-3- метилпипераз ин-1- карбоксилат (CNH Technologies , Inc., Вобурн, Массачусетс)
8-4		6-хлор-1- (2,6- диэтилфенил)- 7-(2-фтор-6- гидроксифенил) -4-((2S)-2- метил-4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил) п иридо[2,3- d]пиримидин- 2(1H)-он	исключа ются стадии 7 и 8	2,5,6- трихлор никотин овая кислота	Стадия 2: 2,6- диэтиланилин , стадия 5: бензотриазол , стадия 6: (S)-1-(3- метилпипераз ин-1- ил)проп-2- ен-1-он- 2,2,2- трифторацета т (см. примечание о стадии 6 для синтеза)
8-5		6-хлор-1-(4- циклопропил- 3-пиридинил)- 7-(2-фтор-6- гидроксифенил) -4-(4-(2- пропеноил)-1- пиперазинил)- 2(1H)- киназолинон	-	4-бром- 5-хлор- 2- фторбен зойная кислота	Стадия 2: 4- циклопропилп иридин-3- амин (Combi- Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США), 1,4-



Способ 9.

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



Стадия 1: 7-бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. К смеси 7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение F, 470 мг, 1,194 ммоль) и DIPEA (0,623 мл, 3,58 ммоль) в ацетонитриле (11,4 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,915 мл, 5,97 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом с получением 7-бром-4,6-дихлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 413,0 (M+H)⁺.

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

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

Акрилоилхлорид (0,258 М в DCM, 4,0 мл, 1,031 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси (S)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)хинозаин-2(1H)-она и DIPEA (0,269 мл, 1,547 ммоль) в DCM (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Концентрирование под вакуумом с последующей хроматографической очисткой остатка (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) обеспечивало получение (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-

хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-8,08 (m, 1H), 7,49-7,67 (m, 2H), 7,41 (br d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,76-6,98 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,09-6,29 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,61-4,96 (m, 1H), 4,23-4,48 (m, 1H), 3,93-4,21 (m, 2H), 3,50-3,77 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,94-3,24 (m, 1H), 1,27 (br d, $J=9,3$ Гц, 6H), 1,09 (br s, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 531,1 (M+H) $^+$.

Стадия 3: (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-он. Смесь (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (120 мг, 0,226 ммоль), 2-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (82 мг, 0,272 ммоль), Na_2CO_3 (96 мг, 0,906 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26,2 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографически (силикагель, 0-100% (3:1) EtOAc-EtOH в гептане) с получением (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она: масса/заряд (ESI, +ve) 627,0 (M+H) $^+$.

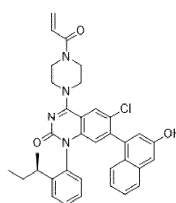
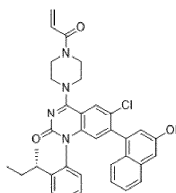
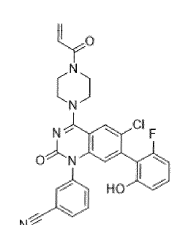
Стадия 4: 6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолин-он. BBr_3 (1M в гексанах, 0,32 мл, 0,320 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (40 мг, 0,064 ммоль) и DCE (1,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (2,0 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью (2:1) DCM/MeOH (5 мл). Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение 6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинона:

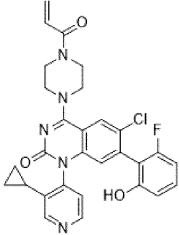
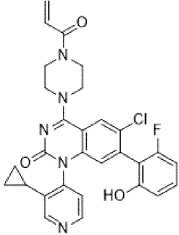
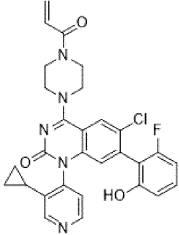
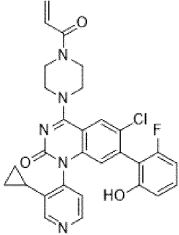
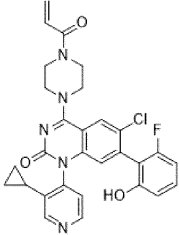
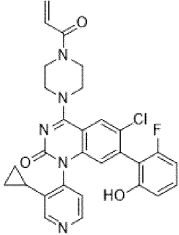
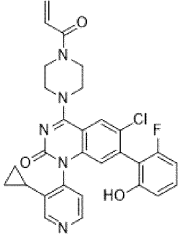
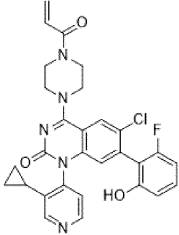
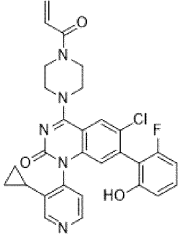
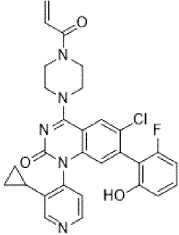
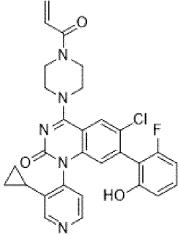
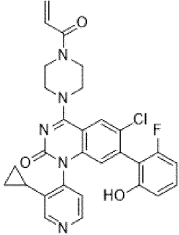
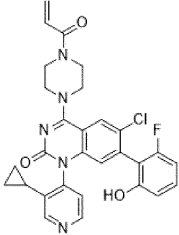
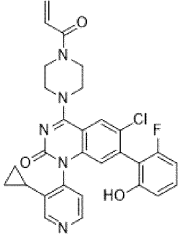
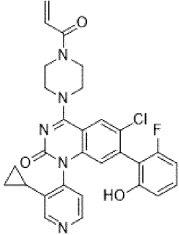
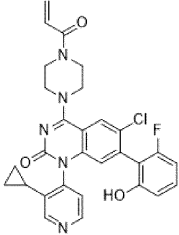
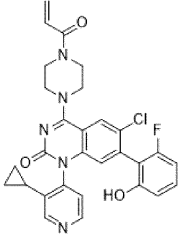
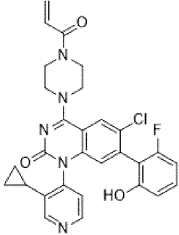
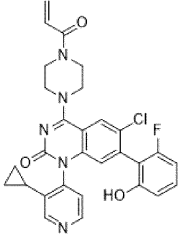
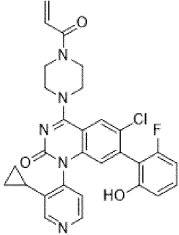
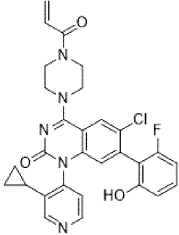
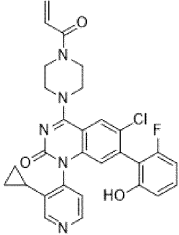
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,42 (br d, $J=17,0$ Гц, 1H), 7,86-8,11 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,47 (br t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,78-6,96 (m, 1H), 6,44-6,58 (m, 1H), 6,11-6,29 (m, 2H), 5,71-5,82 (m, 1H), 4,68-4,98 (m, 1H), 3,96-4,52 (m, 3H), 3,52-3,85 (m, 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,95-3,26 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 3H), 0,95-1,13 (m, 6H); масса/заряд (ESI, +ve) 611,0 (M+H) $^+$.

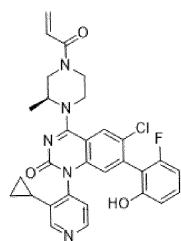
Таблица 9

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

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

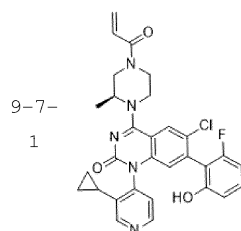
9-4	 	1- (2- (2- бутанил) фенил) -6-хлор-7- (3-гидрокси- 1- нафталенил) - 4- (4- (2- пропеноил) -1- пиперазинил) - 2 (1H) - хиназолинон	SM получал 7-бром-1- и в (2- (втор- соответс бутил) фен ствии ил) -6- со хлорхиназ олин- способо 2, 4 (1H, 3H м 8,) -дион стадии 1-3	Способ 8, стадия 2: (2-втор- бутилфенил) амин (Key Organics Inc., Бедфорд, Массачусетс , США), стадия 2: 1-вос- пиперазин, стадия 3: (3- метоксинафт ален-1- ил) боронова я кислота (Ark Pharm Inc., Арлингтон- Хайтс, Иллинойс, США), SPhos Pd G3, K₂CO₃, 1, 4- диоксан/вод а, 100°C Способ 8, стадия 2: 3- аминобензон итрил (Frontier
9-5		3- (6-хлор-7- (2-фтор-6- гидроксифенил) -2-оксо-4- (4- (2- пропеноил) -1-	SM получал 3- (7- бром-6- хлор-2, 4- диоксо- 3, 4- дигидрохи	Способ 8, стадия 2: 3- аминобензон итрил (Frontier

9-6		пиперазинил) –	способо	назолин-	Scientific
		1 (2H) –	м 8,	1 (2H) –	Services,
9-6		хиназолинил) б	стадии	ил) бензон	Inc.,
				итрил	Ньюарк,
9-6		ензонитрил	1-3		Делавэр,
					США),
9-6					стадия 2:
					1-вос-
9-6					пиперазин,
					стадия 3:
9-6					2-фтор-6-
					гидроксифен
9-6					илбороновая
					кислота
9-6					(Combi-
					blocks
9-6					Inc., Сан-
					Диего,
9-6					Калифорния,
					США), SPhos
9-6					Pd G3,
					K ₂ CO ₃ , 1,4-
9-6					диоксан/вод
					а, 100°C
9-6		6-хлор-1-(3-	SM	7-бром-6-	Способ 8,
					стадия 2:
9-6		циклопропил-	получал	хлор-1-	3-
					циклопропил
9-6		4-пиридилил) –	и в	(3-	пиридин-4-
					амин
9-6		7-(2-фтор-6-	соответ	циклопроп	(Combi-Phos
9-6		гидроксифенил	ствии	илпиридин	Catalysts
9-6		)-4-(4-(2-	со	-4-	Inc.,
9-6		пропеноил)-1-	способо	ил) хиначо	Трентон,
9-6		пиперазинил) –	м 8,	лин-	Нью-Джерси,
9-6		2 (1H) –	стадии	2,4 (1H, 3H	
9-6		хиназолинон	1-3	)-дион	

9-7-
2

6-хлор-1-(3-
циклопропил-
4-пиридинил) - SM 7-бром-6- циклопропил
7-(2-фтор-6- получал хлор-1- пиридин-4-
гидроксифенил и в (3- амин
) -4- ((2*S*)-2- соответ циклопроп (Combi-Phos
метил-4-(2- ствии илпиридин Catalysts
пропеноил) -1- со -4- Inc.,
пиперазинил) - **способо** ил) хиназо Трентон,
2 (1H) - **м 8,** лин- Нью-Джерси,
хиназолинон **стадии** 2, 4 (1H, 3H США),
[2-й 1-3) -дион **стадия 3:**
элюируемый
изомер]

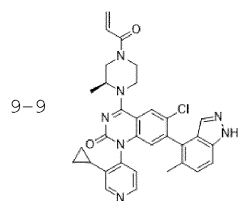
США),
стадия 2: 1-
вос-
пиперазин,
стадия 3:
2-фтор-6-
гидроксифен
илбороновая
кислота
(Combi-
blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США), SPhos
Pd G3,
K₂CO₃, 1, 4-
диоксан/вод
а, 100°C
Способ 8,
стадия 2:
3-
циклопропил
пиридин-4-
амин
(Combi-Phos
Catalysts
Inc.,
Трентон,
Нью-Джерси,
США),
стадия 3: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



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

SM 7-бром-6-
получал хлор-1-
и в (3-
(3-
Трентон,
Нью-Джерси,
США),
стадия 3:
и) хиназо
лин-
гидроксифен
илбороновая
кислота
(Combi-
blocks
Inc., Сан-
Диего,
Калифорния,
США), SPhos
Pd G3,

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

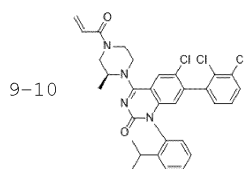


6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридирил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон

SM
получал
и в 7-бром-6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридирил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон

способо м 8, стадии 1-3, исключя стадию 4

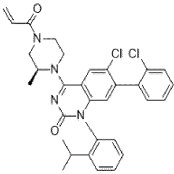
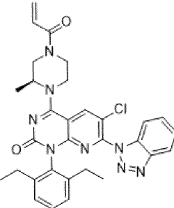
(Combi-Phos Catalysts Inc., Трентон, Нью-Джерси, США),
стадия 3:
4-бороно-5-метил-1h-индазол (Ark-Pharm Inc.),
SPhos Pd G3, K₂CO₃,
1,4-диоксан/вода, 100°C

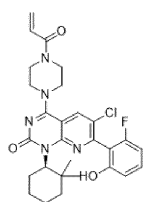


6-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

исключя ется стадия 4

стадия 3:
2,3-дихлорбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл,

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

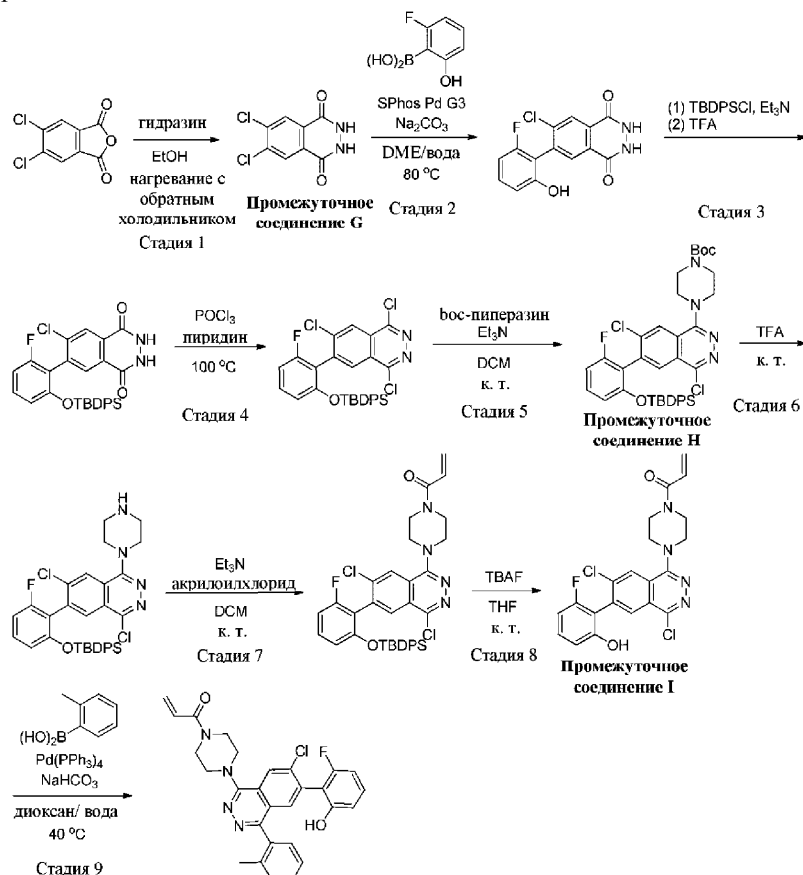


)-4-(4-(2- способ
пропеноил)-1- м 8,
пиперазинил) п стадии
иридо[2,3- 1-3
d]пириимидин- Исключа
2(1H)-он|6- ются
хлор-1-(1S)- стадии
2,2- 2-2, 2-
диметилциклог 3 и 4
ексил)-7-(2-
фтор-6-
гидроксифенил
)-4-(4-(2-
пропеноил)-1-
пиперазинил) п
иридо[2,3-
d]пириимидин-
2(1H)-он

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

Способ 10.

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



Стадия 1: 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (промежуточное соединение G). Гидразин (0,232 мл, 10,1 ммоль) добавляли к смеси 5,6-дихлоризобензофуран-1,3-диона (2,00 г, 9,22 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и этанола (30 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холо-

дильником в течение 2 ч перед охлаждением до к. т. Полученный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды с получением 6,7-дихлор-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона: масса/заряд (ESI, +ve) 231,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион. Смесь 6,7-дихлор-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (промежуточное соединение G, 3,80 г, 16,45 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (10,26 г, 65,8 ммоль, Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3 (1,423 г, 1,645 ммоль) и 2 М водный раствор Na₂CO₃ (32,9 мл, 65,8 ммоль) в DME (60 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (200 мл) и с помощью EtOAc (300 мл). Водный слой отделяли, подкисляли с помощью 5н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в DCM (50 мл) и собирали посредством фильтрации с получением 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона: масса/заряд (ESI, +ve) 307,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион. Трет-бутил(хлор)дифенилсилан (2,67 мл, 10,25 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси 6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (2,62 г, 8,54 ммоль) и TEA (4,75 мл, 34,2 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Дополнительно добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (2,67 мл, 10,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно разбавляли водой (300 мл), подкисляли с помощью 5н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью солевого раствора (250 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток поглощали в DCM (200 мл), добавляли TFA (20 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 250 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона: масса/заряд (ESI, +ve) 545,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфалазин. Пиридин (1,45 мл, 17,1 ммоль) добавляли к смеси 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (4,66 г, 8,55 ммоль) и оксихлорида фосфора (6,39 мл, 68,4 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и медленно выливали в перемешиваемую воду (300 мл) при поддержании внутренней температуры на уровне <10°C. После перемешивания в течение 15 мин. полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл) и органический экстракт последовательно промывали с помощью солевого раствора (250 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-25% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-1,4,7-трихлорфалазина: масса/заряд (ESI, +ve) 581,1 (M+H)⁺.

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

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,56-7,61 (m, 4H) 7,40-7,46 (m, 2H) 7,31-7,37 (m, 4H) 6,99-7,07 (m, 1H) 6,77 (t, J=8,61 Гц, 1H) 6,42 (d, J=8,22 Гц, 1H) 3,72-3,77 (m, 4H) 3,53-3,59 (m, 4H) 1,51 (s, 9H) 0,66 (s, 9H); масса/заряд (ESI, +ve) 731,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фалазин.

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

((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлор-1-(пиперазин-1-ил)фалазина: масса/заряд (ESI, +ve) 631,3 (M+H)⁺.

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

Стадия 8: 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение I). TBAF (1 М в THF, 3,3 мл, 3,30 ммоль) добавляли в раствор 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1,13 г, 1,648 ммоль) в THF (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (br s, 1H) 8,31 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,31-7,40 (m, 1H) 6,78-6,92 (m, 3H) 6,17 (dd, J=16,63, 2,35 Гц, 1H) 5,74 (dd, J=10,37, 2,35 Гц, 1H) 3,79-3,92 (m, 4H) 3,46-3,55 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 447,0 (M+H)⁺.

Стадия 9: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(о-толил)фалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Смесь 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение I, 25 мг, 0,056 ммоль), 2-толилбороновой кислоты (30,4 мг, 0,224 ммоль, Frontier Scientific Inc., Логан, Юта, США), Pd(PPh₃)₄ (6,46 мг, 5,59 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и 2 М водный раствор Na₂CO₃ (0,084 мл, 0,168 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью воды (15 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью солевого раствора (15 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(о-толил)фалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,15 (br s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,36-7,45 (m, 2H) 7,24-7,36 (m, 4H) 6,90 (dd, J=16,63, 10,37 Гц, 1H) 6,70-6,80 (m, 2H) 6,18 (dd, J=16,73, 2,25 Гц, 1H) 5,75 (dd, J=10,56, 2,15 Гц, 1H) 3,83-3,97 (m, 4H) 3,47-3,62 (m, 4H) 1,98-2,06 (m, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 503,1 (M+H)⁺.

Таблица 10

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

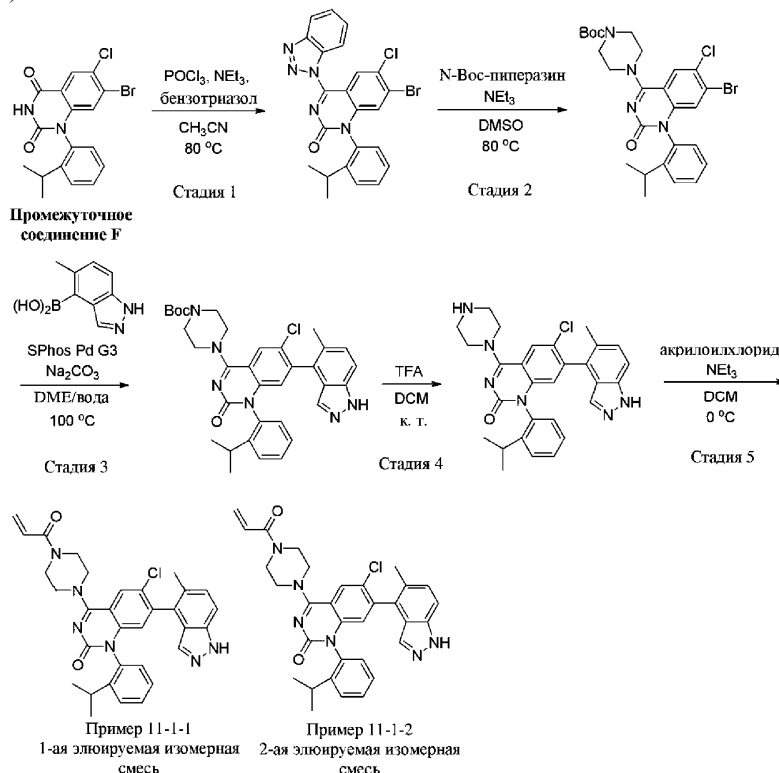
№ прим.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
10-2		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метоксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	-	Стадия 9: 2-метоксибензолбороновая кислота
10-3		1-(4-(7-хлор-4-(5-хлор-2-метилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: (5-хлор-2-метилфенил) бороновая кислота (Combi-blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США)

10-4		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-(2-пропанил)фенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2-изопропилфенилбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
10-5		1-(4-(7-хлор-6-(2-этилфенил)-2-этилфенил)-4-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2-этилбензолбороновая кислота (Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США)
10-6		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-метил-3-пиридинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: пинаколовый сложный эфир 4-метилпиридин-3-бороновой кислоты (осуществляется при 60°C)
10-7		1-(4-(7-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2,6-диметилфенилбороновая кислота (осуществляется при 80°C)
10-8		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(2-метил-3-пиридинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: пинаколовый сложный эфир 2-метилпиридин-3-бороновой кислоты (Frontier Scientific, Inc., Логан, Юта, США)
10-9		1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1H-индол-4-ил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 1H-индол-4-ил-4-бороновая кислота
10-10		1-(4-(7-хлор-6-(2-циклопропилфенил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	-	Стадия 9: 2-циклопропилбензолбороновая кислота (Combi-Phos Catalysts, Inc., Трентон, Нью-Джерси, США)

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

Способ 11.

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



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

мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она. масса/заряд (ESI) M+H: 494,0.

Стадия 2: трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (268 мг, 1,438 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)хиназолин-2(1H)-она (647 мг, 1,308 ммоль) и триэтиламина (3,68 мл, 26,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью воды (75 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (75 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79 (1H, s) 7,49-7,59 (2H, m) 7,36-7,42 (1H, m) 7,11 (1H, d, J=7,63 Гц) 6,80 (1H, s) 3,79-3,92 (4H, m) 3,62-3,73 (4H, m) 2,60 (1H, spt, J=6,80 Гц) 1,49-1,54 (9H, m) 1,22 (3H, d, J=6,85 Гц) 1,08 (3H, d, J=6,85 Гц), масса/заряд (ESI) M+H: 561,0.

Стадия 3: трет-бутил-4-(6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (115 мг, 0,205 ммоль), 4-бороно-5-метил-1H-индазол (0,144 мл, 0,819 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), Sphos Pd G3 (0,016 мл, 0,020 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный раствор, 0,409 мл, 0,819 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксизтане (1 мл) в атмосфере аргона в герметизированном флаконе. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

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

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

Стадия 5: 6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон. Акрилоилхлорид (10,33 мкл, 0,127 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-1-(2-изопропилфенил)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин-2(1H)-она (65 мг, 0,127 ммоль) и триэтиламина (0,178 мл, 1,267 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (5,17 мкл, 0,064 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 80% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение неочищенного продукта. Дополнительная хроматографическая очистка неочищенного продукта (силикагель, от 0 до 100% ацетона в гептане) обеспечивала получение разделенных диастереомеров. 6-Хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон (пример 11-1-1) представлял собой первый элюируемый диастереомер.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,28 (1H, br s) 7,94 (1H, s) 7,35-7,49 (4H, m) 7,25-7,31 (2H, m) 7,11 (1H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1H, dd, J=16,79, 10,57 Гц) 6,54 (1H, s) 6,41 (1H, dd, J=16,79, 1,87 Гц) 5,81 (1H, dd, J=10,57, 1,66 Гц) 3,83-4,07 (8H, m) 2,74 (1H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3H, s) 1,23 (3H, d, J=6,84 Гц) 1,04 (3H, d, J=6,84 Гц); масса/заряд (ESI) M+H: 567,2.

Второй элюируемый диастереомер дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 80% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) с получением 6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон (пример 11-1-2).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (1H, br s) 7,94 (1H, s) 7,34-7,50 (4H, m) 7,21-7,31 (2H, m) 7,13 (1H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1H, dd, J=16,90, 10,68 Гц) 6,55 (1H, s) 6,41 (1H, dd, J=16,79, 1,66 Гц) 5,81 (1H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 3,83-4,08 (8H, m) 2,70 (1H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3H, s) 1,22 (3H, d, J=6,84 Гц) 1,03 (3H, d, J=6,84 Гц), масса/заряд (ESI) M+H: 567,2.

Таблица 11

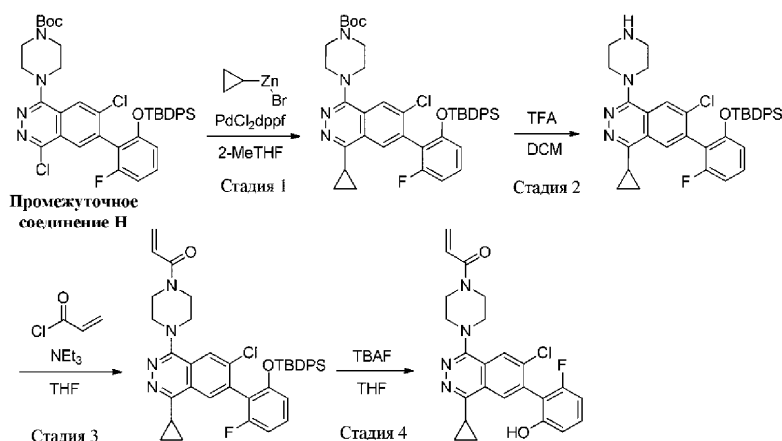
Соединения 11-3 и 11-4 получали согласно процедуре, описанной в способе 11, стадии 1-5, выше следующим образом

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

Отдельные примеры.

Пример 12.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В 20-мл флакон, заполненный трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение Н, 0,060 г, 0,082 ммоль), добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,033 г, 0,041 ммоль) и 2-метилтетрагидрофураном (2,0 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 10 мин перед добавлением бромида циклопропилцинка (0,5 М в THF, 0,820 мл, 0,410 ммоль; Rieke Metals, Линкольн, Небраска, США) с помощью шприца. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч перед охлаждением до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Водный слой

экстрагировали еще раз с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (24 г силикагеля, от 0 до 30% ацетона в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфалазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,31-8,38 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,00-1,15 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 9H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 737,4.

Стадия 2: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фалазин. Трифторуксусную кислоту (0,316 мл, 4,10 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфалазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата в DCM (0,7 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и повышали ее основность с применением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (5 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фалазина.

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,30-8,36 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,33 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,36-6,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 9H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 637,2.

Стадия 3: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. В 20-мл флакон, заполненный 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)фалазином (0,023 г, 0,036 ммоль), добавляли триэтиламин (16 мкл, 0,114 ммоль) и дихлорметан (1,0 мл). Полученную смесь герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 10 мин перед добавлением акрилоилхлорида (4,0 мкл, 0,049 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь герметизировали и продолжали перемешивать при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 мл) и разбавляли с помощью DCM (10 мл). Водный слой экстрагировали еще раз с помощью DCM (5 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

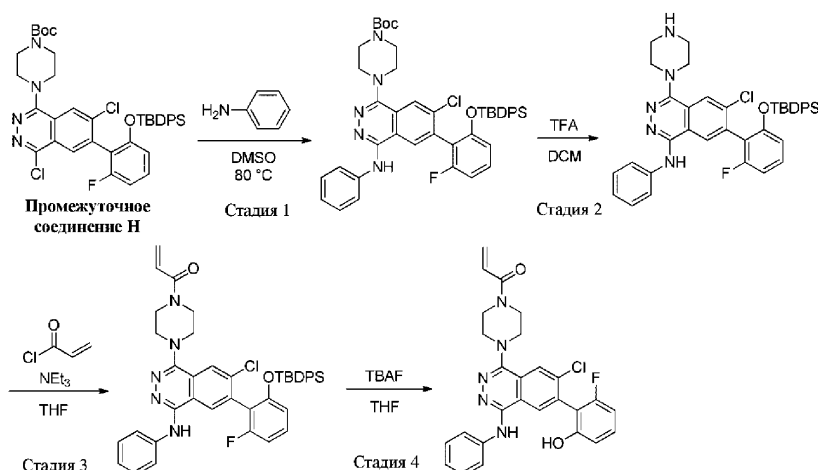
^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,32-8,38 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,41-6,47 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 4H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 9H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 691,2.

Стадия 4: 1-(4-(7-хлор-4-циклопропил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фалазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. В 20-мл флакон, заполненный 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопропилфалазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-оном (0,022 г, 0,032 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (2,0 мл) с последующим добавлением раствора фторида тетрабутиламмония (1,0 М раствор в THF, 0,070 мл, 0,070 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(7-хлор-4-циклопропил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фалазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

^1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 453,2.

Пример 13.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В 20-мл флакон, заполненный трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (0,060 г, 0,082 ммоль), добавляли диметилсульфоксид (2,0 мл) с последующим добавлением анилина (0,075 мл, 0,820 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью воды (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (40 г диоксида кремния, от 0 до 30% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,17-8,25 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 9H), 0,69-0,75 (m, 9H); масса/заряд (ESI) M⁺H: 788,2.

Стадия 2: 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амина.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,19-8,26 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 5H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 5H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 4H), 3,16-3,27 (m, 4H), 0,70-0,76 (m, 9H); масса/заряд (ESI) M⁺H: 688,2.

Стадия 3: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-N-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амина обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

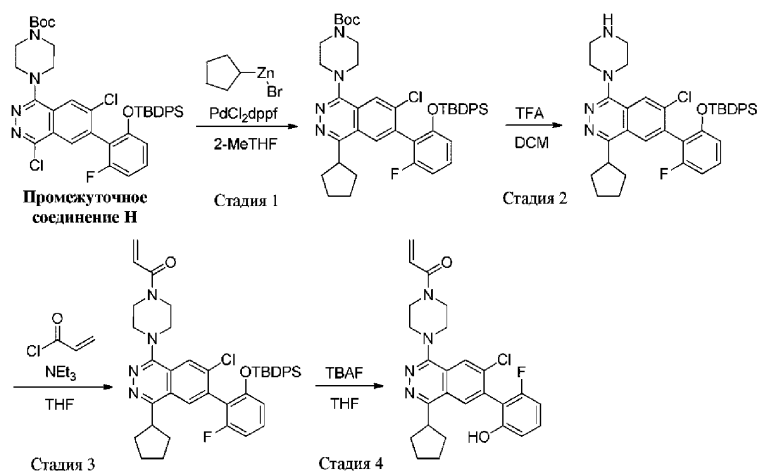
¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 6H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,86-4,05 (m, 4H), 3,37-3,53 (m, 4H), 0,69-0,75 (m, 9H); масса/заряд (ESI) M⁺H: 742,3.

Стадия 4: 1-(4-(4-анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 4, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-(фениламино)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(4-анилино-7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M⁺H: 504,2.

Пример 14.

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



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

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

Стадия 2: 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил)фталазин. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил)фталазина.

^1H ЯМР (хлороформ-d) δ : 8,17-8,21 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 3H), 0,59-0,67 (m, 9H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 665,2.

Стадия 3: 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентил-1-(пиперазин-1-ил)фталазина обеспечивала получение 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

^1H ЯМР (хлороформ-d) δ : 8,18-8,25 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H), 6,99-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 1,80-1,96 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 0,62-0,67 (m, 9H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 719,2.

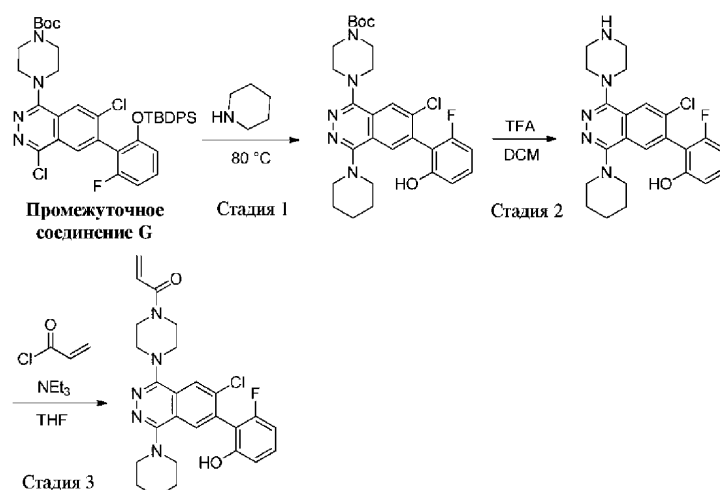
Стадия 4: 1-(4-(7-хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

Аналогично примеру 12, стадия 4, реакция 1-(4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-7-хлор-4-циклопентилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-4-циклопентил-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

^1H ЯМР (хлороформ-d) δ : 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H); масса/заряд (ESI) $M+H$: 481,2.

Пример 15.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В 20-мл флакон, заполненный трет-бутил-4-(6-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-4,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение Н, 0,060 г, 0,082 ммоль) добавляли пиперидин (1,0 мл, 10,10 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью воды (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,09-8,14 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 8H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,48-1,53 (m, 9H); масса/заряд (ESI) M+H: 542,2.

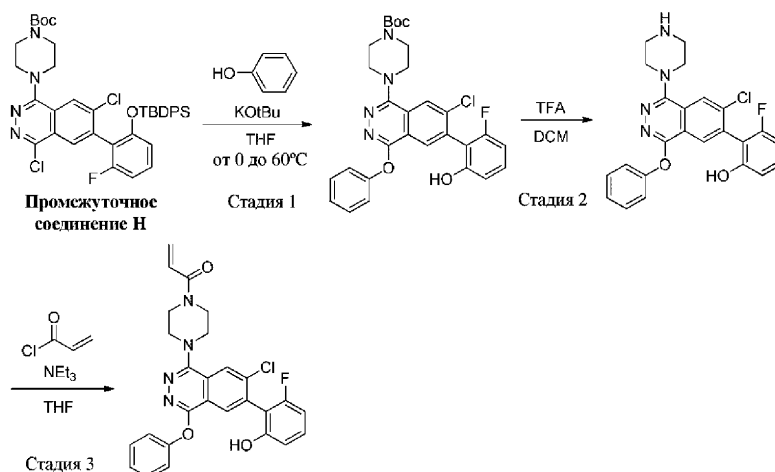
Стадия 2: 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенол. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола.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

Стадия 3: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 2-(7-хлор-1-(пиперазин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)фталазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(1-пиперидинил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H); масса/заряд (ESI) M+H: 496,2.

Пример 16.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



Стадия 1: трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В сухую 50-мл круглодонную колбу загружали фенол (0,130 г, 1,381 ммоль) и тетрагидро-

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

Стадия 2: 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фалазин-6-ил)-3-фторфенол. Аналогично примеру 12, стадия 2, реакция 4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-феноксифалазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата обеспечивала получение 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фалазин-6-ил)-3-фторфенола.

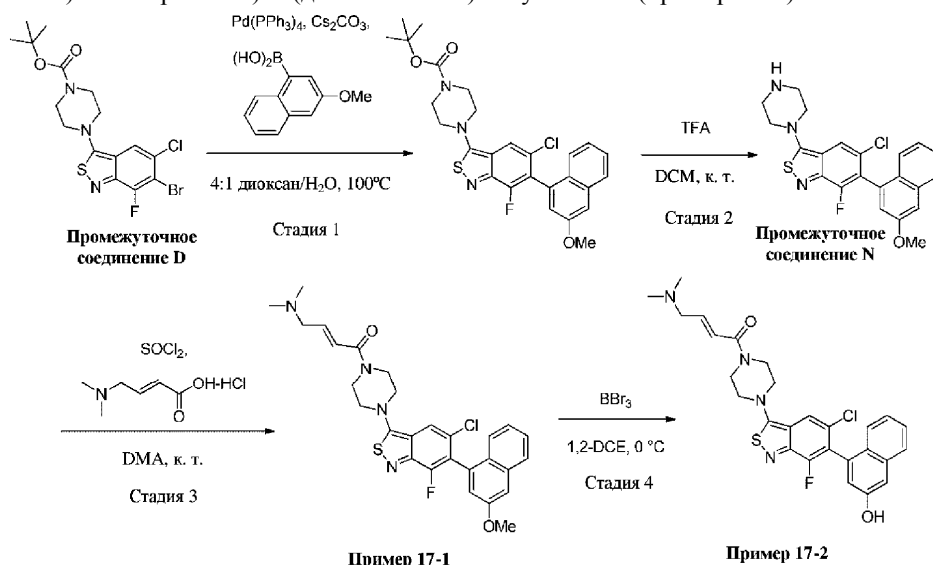
¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,37-8,42 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M+H: 451,2.

Стадия 3: 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фалазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Аналогично примеру 12, стадия 3, реакция 2-(7-хлор-4-фенокси-1-(пиперазин-1-ил)фалазин-6-ил)-3-фторфенола обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-фенокси-1-фалазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M+H: 505,2.

Примеры 17-1 и 17-2.

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



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

Стадия 2: 5-хлор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазол. В раствор трет-бутил-4-(5-хлор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (327 мг, 0,56 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,04 мл, 13,9 ммоль) с помощью шпри-

ца. Полученный раствор желтого цвета перемешивали при к. т. в течение 4 ч и затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-25% MeOH в DCM) с получением TFA-моносоли 5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола. масса/заряд (ESI) M+H: 428,0.

Стадия 3: (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он. В раствор 5-хлор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)-3-(пиперазин-1-ил)бензо[с]изотиазола (74 мг TFA-моносоли, 0,14 ммоль) и транс-4-диметиламинокротоновой кислоты гидрохлорида (38 мг, 0,23 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли тионил-хлорид (41 мкл, 0,69 ммоль) с помощью шприца. Полученный раствор коричневого цвета перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью 8:1 DCM/MeOH. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-15% MeOH в DCM) с получением (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она.

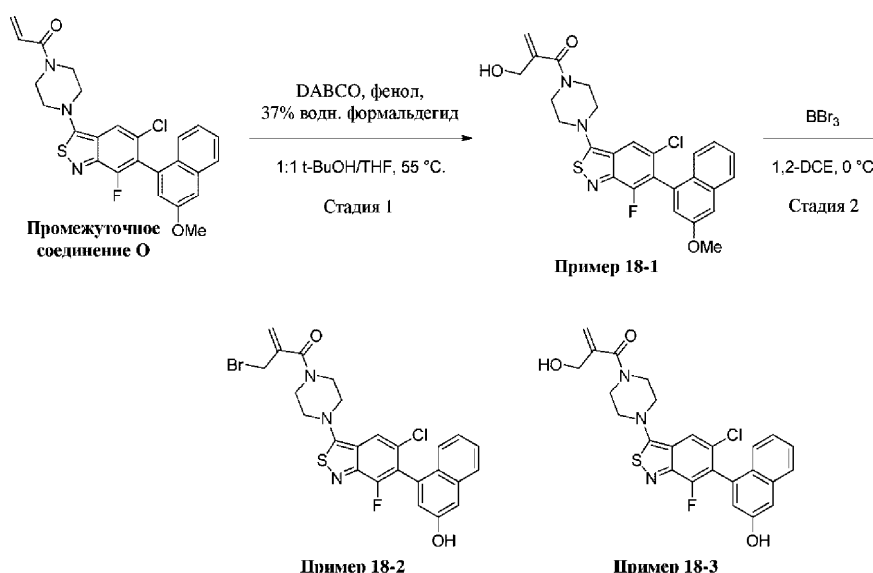
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,3 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H); масса/заряд (ESI) M+H: 539,2.

Стадия 4: (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-он. В раствор (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она (23,5 мг, 0,044 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) при 0°C по каплям с помощью шприца добавляли трибромид бора (1,0 М в гексанах, 218 мкл, 0,22 ммоль). Полученную взвесь желтого цвета перемешивали при 0°C в течение 2,75 ч и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (4 мл). Смесь экстрагировали два раза с помощью 4:1 смеси DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-18% MeOH в DCM) с получением (2E)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-(диметиламино)-2-бутен-1-она.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₅) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H); масса/заряд (ESI) M+H: 525,0.

Примеры от 18-1 до 18-3.

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



Стадия 1: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он. Во флакон загружали раствор 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение O, 29 мг, 0,06 ммоль) в трет-бутаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл).

Последовательно добавляли фенол (5,7 мг, 0,06 ммоль), DABCO (20,3 мг, 0,18 ммоль) и формальдегид (37% водный раствор, 24 мкл, 0,24 ммоль). Полученный раствор герметизировали и нагревали при 55°C в течение 29 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. И разделяли между водой (6 мл) и 10:1

DCM/MeOH. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали еще два раза с помощью 10:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-3,5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,12 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M+H: 512,0.

Стадия 2: 2-(бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он и 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он. В раствор 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-она (17,1 мг, 0,033 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) при 0°C по каплям с помощью шприца добавляли раствор трибромадибора (1,0 М в гексанах, 167 мкл, 0,17 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин перед гашением с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл). Смесь экстрагировали дважды с помощью 4:1 смеси DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-7% MeOH в DCM) с получением двух продуктов.

Пик первого элюируемого соединения: 2-(бромметил)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он.

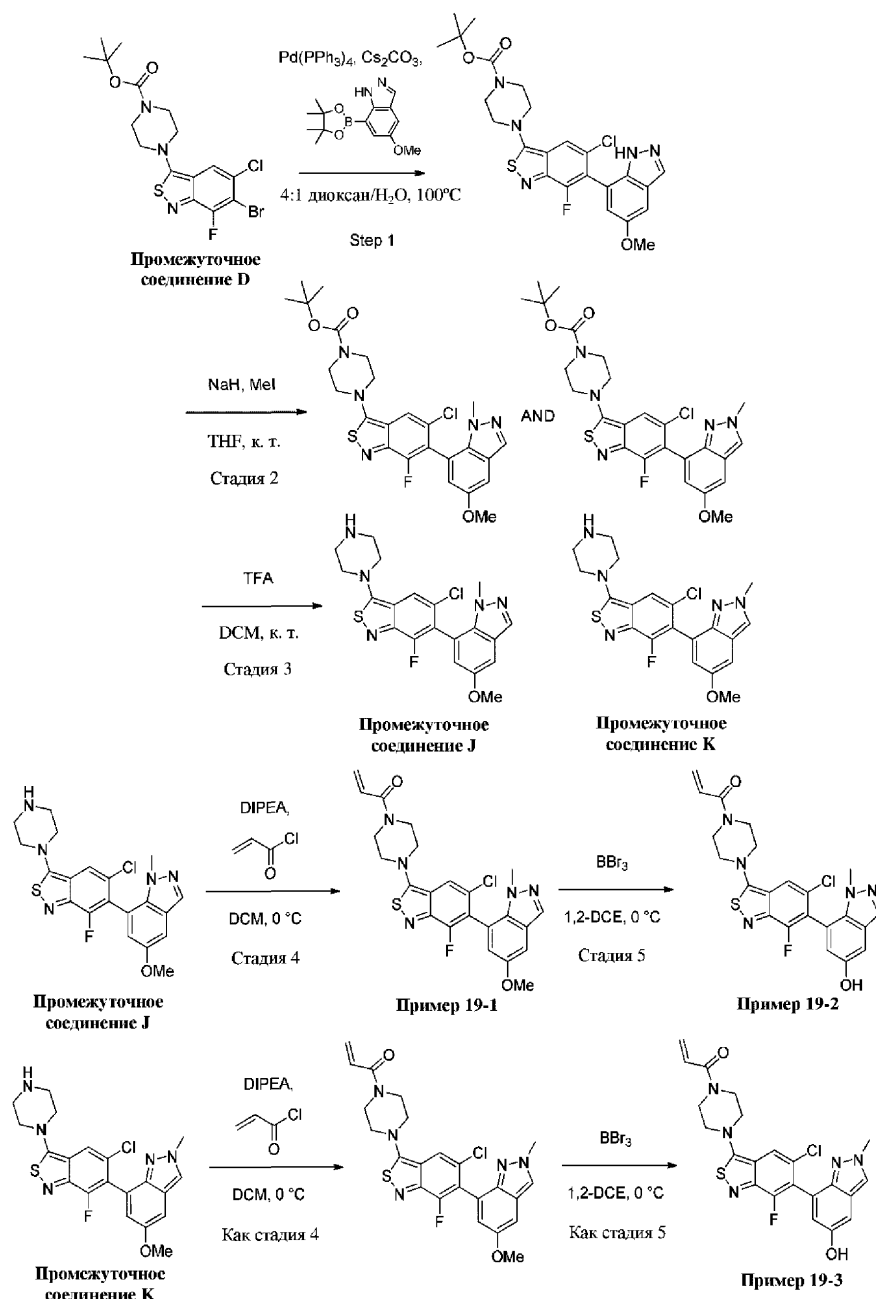
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M+H: 560,0

Пик второго элюируемого соединения: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-(гидроксиметил)-2-пропен-1-он.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H); масса/заряд (ESI) M+H: 498,0

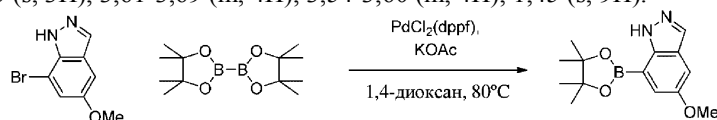
Примеры от 19-1 до 19-3.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1H-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Взвес промежуточного соединения D (232 мг, 0,51 ммоль), 5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (535 мг, 1,95 ммоль, см. синтез ниже) и карбоната цезия (636 мг, 1,95 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) дегазировали с помощью потока аргона. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (59 мг, 0,05 ммоль) и смесь снова дегазировали с помощью потока аргона. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее разделяли между соевым раствором (40 мл) и EtOAc. Затем водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-4,5% DCM/MeOH) с получением трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1H-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 518,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,90 (br. s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).



метокси-1Н-индазола (1,00 г, 4,40 ммоль, Ark Pharm Inc., Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США), ацетата калия (1,30 г, 13,2 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,23 г, 4,84 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) дегазировали с помощью потока аргона. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (ii), комплекс с дихлорметаном (108 мг, 0,13 ммоль), и снова дегазировали с помощью потока аргона. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 80°C в течение 2 дней. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и ее разделяли между водой (50 мл) и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 2-65% EtOAc/гептан) с получением 5-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 275,1 (M+H)⁺.

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

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

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

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H).

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

Стадия 4: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. К охлажденной льдом взвеси TFA-моносоли промежуточного соединения J (108 мг, 0,20 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (104 мкл, 0,60 ммоль) с последующим добавлением по каплям с помощью шприца акрилоилхлорида (24 мкл, 0,30 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-7% DCM/MeOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 486,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=16,6, 10,6 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

Стадия 5: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. К охлажденному льдом раствору 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-метокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (72,5 мг, 0,15 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) по каплям с помощью шприца добавляли раствор трибромида бора (1,0 М в гексанах, 746 мкл, 0,75 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 3,75 ч и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали дважды с помощью смеси 4:1 DCM/MeOH. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-6% DCM/MeOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-1-метил-1Н-индазол-7-ил)бензо[с]изотиазол-3-

ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, J=2, 2 Гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).

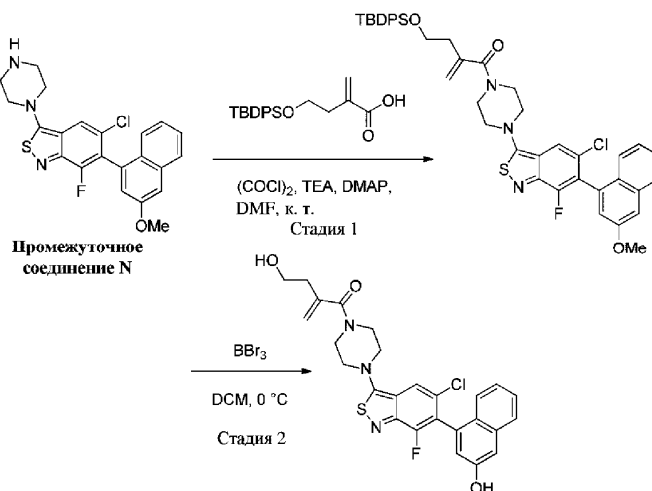
Для синтеза 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2H-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

Выполняли с применением промежуточного соединения К со стадии 3, стадий 4 и 5, как указано выше, с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(5-гидрокси-2-метил-2H-индазол-7-ил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она. LCMS-ESI (POS.) масса/заряд: 472,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).

Пример 20.

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



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

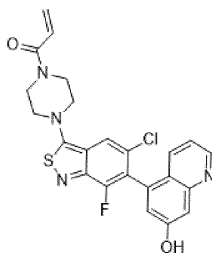
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,61 (m, 4H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 6H), 3,53 (br s, 2H), 3,31 (s, 4H), 1,01 (s, 9H); масса/заряд (ESI) M+H: 764.

Стадия 2: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанон. В раствор 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-метоксинафтаген-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-метиленбутан-1-она (85 мг, 0,11 ммоль) и DCM (2 мл) добавляли 2 М раствор BBr₃ (0,28 мл, 0,56 ммоль) в DCM при 0 °С. Реакционную смесь гасили с помощью воды, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-50% гептан/3:1 EtOAc:EtOH) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-4-гидрокси-2-метилен-1-бутанона.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J=12 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,42 (t, J=8,0 Гц, 2H). ¹⁹FNMR (377 МГц, DMSO-d₆) δ -123,8 (s, 1F); масса/заряд (ESI) M+H: 512.

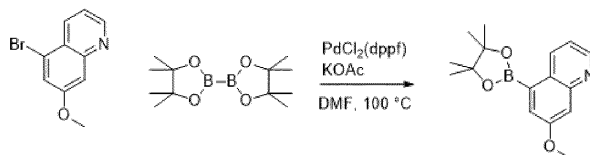
Пример 21.

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



1-(4-(5-Хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он получали из промежуточного соединения D с помощью способа 1 с применением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина (синтез ниже) со следующими изменениями: на стадии 7 применяли S-Phos Pd G3, водный раствор карбоната калия и DME; на стадии 8-1 применяли TFA/DCM; на стадии 8-2 применяли DCE в качестве растворителя и на стадии 8-3 применяли раствор трибромид бора (1,0 М в DCE) с получением 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(7-гидрокси-5-хинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

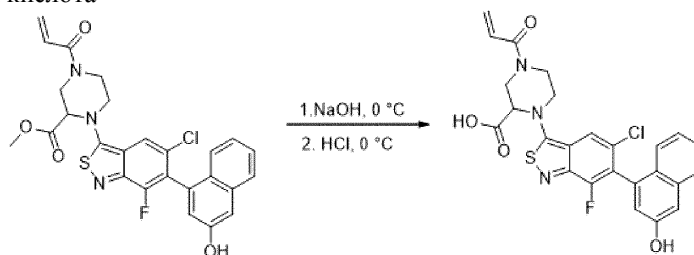
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (dd, J=4, 2, 1,3 Гц, 1H) 7,72-7,78 (m, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,28 (d, J=2,2 Гц, 1H) 7,16 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 1H) 6,56-6,66 (m, 1H) 6,40 (dd, J=16,8, 1,6 Гц, 1H) 5,78-5,87 (m, 1H) 4,01 (br. s., 2H) 3,89 (br. s., 2H) 3,50-3,60 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -121,33 (s, 1F). MS (ESI, +ve) масса/заряд: 469,1 (M+1)⁺.



7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин. Раствор 5-бром-7-метоксихинолина (0,407 г, 1,71 ммоль, OxChem, Вуд Дейл, Иллинойс, США), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,912 г, 3,59 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,051 г, 0,070 ммоль) и ацетата калия (0,503 г, 5,13 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч, затем при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (2 × 75 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на диоксид кремния и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0-80% гептан/EtOAc) с получением 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина. MS (ESI, +ve) масса/заряд: 286,1 (M+1)⁺.

Пример 22.

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

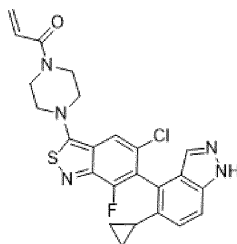


В раствор метил-4-акрилоил-1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидроксинафтален-1-ил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-2-карбоксилата (пример 7-3, 0,022 г, 0,042 ммоль) в THF/EtOH (1:1; 6 мл) при 0°C добавляли NaOH (5н. водн.; 1,0 мл, 5,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь подкисляли с помощью 5н. HCl при 0°C, экстрагировали с помощью EtOAc и очищали с помощью HPLC с получением 1-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-4-(2-пропеноил)-2-пиперазинкарбоновой кислоты. масса/заряд (ESI, +ve) 512,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,14-3,28 (m, 1H) 3,52-3,87 (m, 3H) 4,15-5,03 (m, 2H) 5,15-5,23 (m, 1H) 5,77-5,83 (m, 1H) 6,13-6,24 (m, 1H) 6,86 (br. s., 1H) 7,06-7,12 (m, 1H) 7,20-7,30 (m, 3H) 7,38-7,49 (m, 1H) 7,76-7,84 (m, 1H) 8,07-8,13 (m, 1H) 9,98 (br. s., 1H) 13,42 (br. s., 1H).

Пример 23.

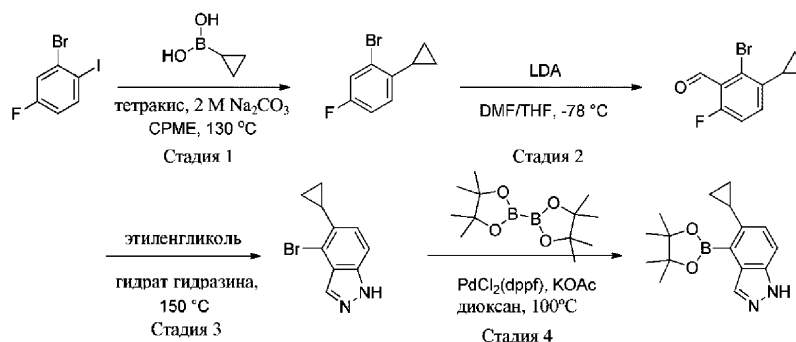
1-(4-(5-Хлор-6-(5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



Пример 23 получали, как описано в способе 1, с применением (5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоты (см. синтез ниже) на стадии 7, и при этом исключалась стадия 8-3. масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92-13,19 (1H, m), 8,02-8,21 (1H, m), 7,47-7,60 (2H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 6,80-6,93 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 5,71-5,82 (1H, m), 3,80-3,96 (4H, m), 3,60-3,72 (4H, m), 1,55-1,74 (1H, m), 0,72-0,79 (2H, m), 0,58-0,71 (2H, m).

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



Стадия 1: 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензол. В 2-л круглодонную колбу при температуре окружающей среды добавляли 2-бром-4-фтор-1-йодбензол (22 г, 73,1 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (12,6 г, 146 ммоль) в циклопентилметилом эфире (1,1 л). Добавляли Na₂CO₃ (2 М водн.; 183 мл) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного N₂ в течение 20 мин. Добавляли тетракис (8,45 г, 7,31 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного N₂ в течение 20 мин. Реакционную смесь затем переносили в 5-л автоклав в атмосфере N₂ и нагревали до 130°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью диэтилового эфира (200 мл). К фильтрату добавляли воду (500 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2 × 300 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 100% петролейный эфир) с получением 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензола. GC-MS масса/заряд: 214/216.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,23 (m, 1H), 6,95 (dt, J=7,0, 1,5 Гц, 2H), 2,09 (ddd, J=13,8, 8,5, 5,4 Гц, 1H), 1,12-0,88 (m, 2H), 0,76-0,50 (m, 2H).

Стадия 2: 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид. В 500-мл круглодонную колбу добавляли 2-бром-1-циклопропил-4-фторбензол (6,5 г, 30,2 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) в атмосфере N₂. По каплям добавляли LDA (18,1 мл, 36,3 ммоль, 2М в THF, 1,2 экв.) при -78°C (внутреннюю температуру поддерживали на уровне от -65 до -70°C) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. DMF (6 мл) затем добавляли по каплям к реакционной смеси (внутреннюю температуру поддерживали на уровне от -65 до -70°C) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и медленно нагревали до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и органический слой отделяли и промывали с помощью солевого раствора (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0-2% EtOAc/гексан) с получением 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегида. GC-MS масса/заряд: 242.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,26-7,12 (m, 1H), 7,06 (t, J=9,3 Гц, 1H), 2,15 (td, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 1,17-0,94 (m, 2H), 0,78-0,52 (m, 2H).

Стадия 3: 4-бром-5-циклопропил-1H-индазол. В 100-мл герметизированную пробирку добавляли 2-бром-3-циклопропил-6-фторбензальдегид (4 г, 16,5 ммоль) и гидрат гидразина (4,0 мл, 82 ммоль) в этиленгликоле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C и затем нагревали до 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли ледяную воду (40 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с

помощью EtOAc (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 40 мл) и соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным водным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0-20% EtOAc/гексан) с получением 4-бром-5-циклопропил-1H-индазола. Соединение очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (УМС: C₁₈, 150 × 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% TFA в воде и ацетонитрил; расход: 15 мл/мин) с получением чистого соединения. MS (ESI в режиме регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд: 237/239,0 (M+1).

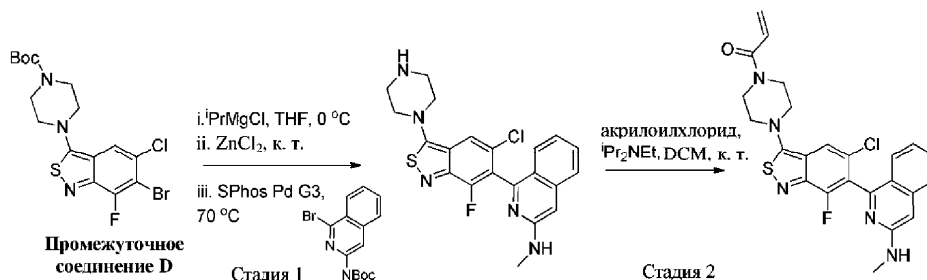
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,21 (tt, J=8,5, 5,3 Гц, 1H), 1,24-0,87 (m, 2H), 0,93-0,33 (m, 2H).

Стадия 4: (5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновая кислота. В 100-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-циклопропил-1H-индазол (0,62 г, 2,6 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,996 г, 3,92 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл); добавляли ацетат калия (0,77 г, 7,84 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью газообразного N₂ в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (0,213 г, 0,261 ммоль); реакционную смесь снова дегазировали с помощью газообразного N₂ в течение 10 мин, затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали хроматографически (силикагель, 0-50% EtOAc/гексан). Соединение дополнительно очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонка Grace; 0-70% MeCN/вода) с получением 5-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоты. MS (ESI в режиме регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд: 285,2 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 1H), 8,13 (q, J=1,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 1,38 (d, J=1,4 Гц, 12H), 1,07-0,85 (m, 2H), 0,75-0,48 (m, 2H).

Пример 24.

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



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

Синтез трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата. В раствор 1-бромизохинолин-3-амин (200 мг, 0,897 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в тетрагидрофуране (5 мл) при к. т. добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,79 мл, 1,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин перед добавлением раствора Вос-ангидрида (0,208 мл, 0,897 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин перед разбавлением с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-20% EtOAc в гептане обеспечивала получение трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата. масса/заряд (ESI, +ve) 345,0 (M+Na)⁺.

В раствор трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)карбамата (140 мг, 0,433 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при к. т. добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 22,52 мг, 0,563 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением метилиодида (0,033 мл, 0,520 ммоль). После

перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% EtOAc в гептане обеспечивала получение трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата.

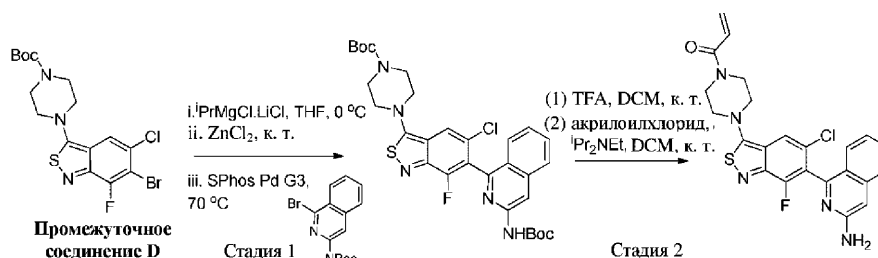
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,25 (d, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,79 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); масса/заряд (ESI, +ve) 359,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-(метиламино)-1-изохинолинил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Процедура аналогична способу 1, стадии 8-2. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-14% MeOH в DCM на протяжении 15 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); масса/заряд (ESI, +ve) 482,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 25.

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



Стадия 1: трет-бутил-4-(6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-1-ил)-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Процедура аналогична примеру 25, стадии 1, применяли раствор 1,3 М хлорида изопропилмагния-лития в THF вместо раствора хлорида изопропилмагния и бис(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбонат (синтез ниже) вместо трет-бутил(1-бромизохинолин-3-ил)(метил)карбамата. масса/заряд (ESI, +ve) 614,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Синтез бис(2-метил-2-пропанил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбоната. В раствор 1-бромизохинолин-3-амина (1,0 г, 4,48 ммоль, Maybridge Chemical Co., Алтринчем, Великобритания) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли Вос-ангидрид (3,12 мл, 13,45 ммоль) и DMAP (0,055 г, 0,448 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (100 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% EtOAc в гептане на протяжении 15 мин. обеспечивала получение бис(2-метил-2-пропанил)(1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбоната.

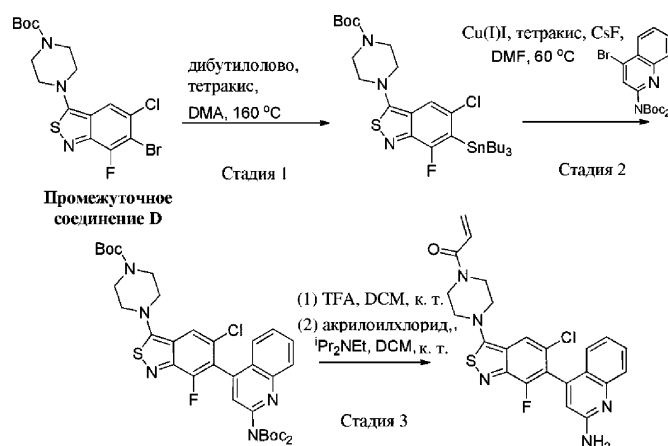
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 1,44 (s, 18H); масса/заряд (ESI, +ve) 267,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 1-(4-(6-(3-амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на стадии 8-1 вместо 4 М HCl в диоксане/ MeOH применяли TFA в DCM . Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-12% MeOH в DCM . Данный материал затем подвергали SFC-очистке: колонка с использованием диола (21,2×250 мм, 5 мкм) с применением 17% (20 mM NH_3 в MeOH) в сверхкритическом CO_2 (общий расход составлял 7 г/мин.), с получением 1-(4-(6-(3-амино-1-изохинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, $J=10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,2 (dd, $J=1,5, 16,8$ Гц, 1H), 5,70 (dd, $J=1,5, 10,8$ Гц, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 26.

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



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

Раствор трет-бутил-4-(6-бром-5-хлор-7-фторбензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D, 320 мг, 0,710 ммоль), 1, 1, 1, 2, 2, 2-гексабутилдистаннана (824 мг, 1,420 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (82 мг, 0,071 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) нагревали в герметизированном флаконе при воздействии микроволн при 160°C в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл), соевым раствором (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-30% EtOAc в гептане обеспечивала получение трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(трибутилстаннил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. масса/заряд (ESI, +ve) 662,2 (M+H)⁺.

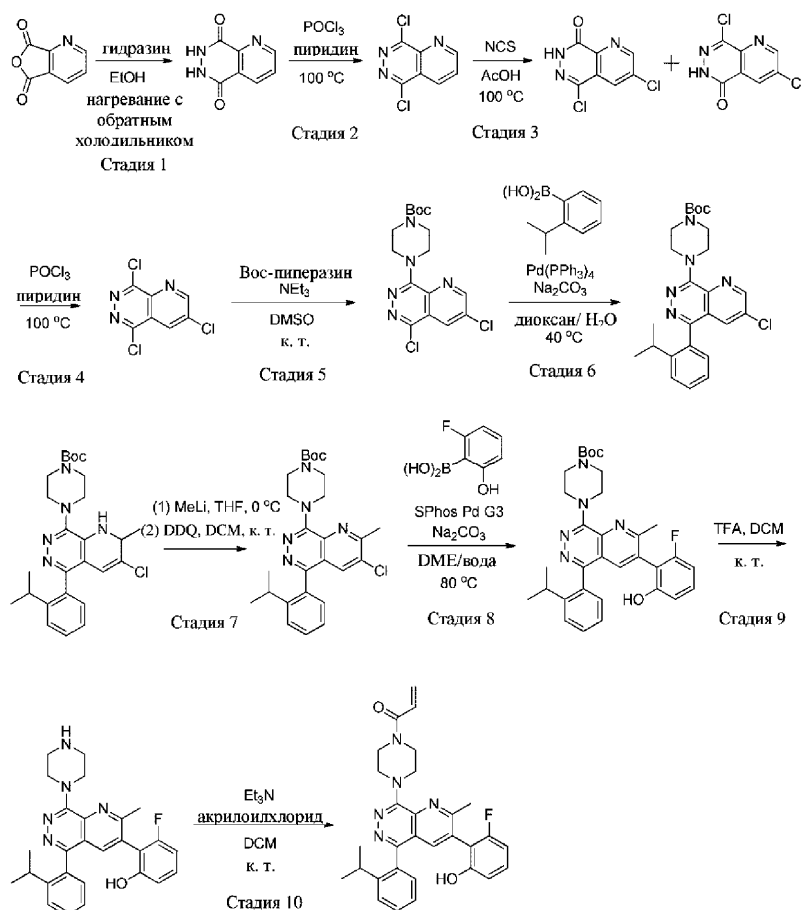
Стадия 2: 2-метил-2-пропан-4-(6-(2-(бис(((2-метил-2-пропан-1-ил)окси)карбонил)амино)-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинкарбоксилат. Раствор ди-трет-бутил-(4-бромхинолин-2-ил)-2-имидодикарбоната (19,2 мг, 0,045 ммоль, полученный аналогично бис(2-метил-2-пропан-1-ил) (1-бром-3-изохинолинил)-2-имидодикарбонату из примера 26 с применением 4-бромхинолин-2-амина (Ark Pharm Inc. Арлингтон-Хайтс, Иллинойс, США) в качестве исходного материала, трет-бутил-4-(5-хлор-7-фтор-6-(трибутилстаннил)бензо[с]изотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,030 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6,99 мг, 6,05 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США), иодида меди(I) (1,153 мг, 6,05 мкмоль) и фторида цезия (13,79 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали в герметизированном флаконе при 60°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-50% EtOAc в гептане обеспечивала получение 2-метил-2-пропан-4-(6-(2-(бис(((2-метил-2-пропан-1-ил)окси)карбонил)амино)-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинкарбоксилата. масса/заряд (ESI, +ve) 714,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: 1-(4-(6-(2-амино-4-хинолинил)-5-хлор-7-фтор-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он. Процедура аналогична способу 1, стадии 8-1 и 8-2, при этом на стадии 8-1 вместо 4 M HCl в диоксане/MeOH применяли TFA в DCM.

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, J=7,6 Гц, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, J=1,8, 16,6 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=1,8, 10,6 Гц, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H); масса/заряд (ESI, +ve) 468,0 (M+H)⁺.

Пример 27.

1-(4-(3-(2-Фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-5-(2-(2-пропан-1-ил)фенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



Стадия 1: 6,7-дигидропиrido[2,3-d]пиридазин-5,8-дион. Гидразин (1,26 мл, 40,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,3-пиридиндикарбонового ангидрида (4,00 г, 26,8 ммоль) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч перед охлаждением до к. т. и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6,7-дигидропиrido[2,3-d]пиридазин-5,8-диона, который применяли непосредственно на следующей стадии; масса/заряд (ESI) M+H: 164,1.

Стадия 2: 5,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин. Пиридин (4,57 мл, 53,7 ммоль) добавляли к смеси неочищенного 6,7-дигидропиrido[2,3-d]пиридазин-5,8-диона (4,38 г, 26,8 ммоль) в оксихлориде фосфора(v) (20,1 мл, 215 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (250 мл) при ~10°C. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью EtOAc (250 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (200 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 5,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазина.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,41 (1H, dd, J=4,30, 1,56 Гц) 8,65 (1H, dd, J=8,41, 1,56 Гц) 8,02 (1H, dd, J=8,41, 4,30 Гц), масса/заряд (ESI) M+H: 200,0.

Стадия 3: 3,5-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-8(7H)-он и 3,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он. N-хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) добавляли к перемешиваемому раствору 5,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазина (950 мг, 4,75 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (1268 мг, 9,50 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (634 мг, 4,75 ммоль, TCI America, Портленд, Орегон, США) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали три раза с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 75% EtOAc в гептане) обеспечивала получение региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-8(7H)-онового соединения и 3,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она. масса/заряд (ESI) M+H: 215,9.

Стадия 4: 3,5,8-трихлорпиrido[2,3-d]пиридазин.

Пиридин (2,024 мл, 23,79 ммоль) добавляли к региоизомерной смеси 3,5-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она и 3,8-дихлорпиrido[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она (2,57 г, 11,90 ммоль) в оксихлориде фосфора (8,90 мл, 95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакци-

онную смесь охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (150 мл) при $\sim 10^{\circ}\text{C}$. Водную суспензию перемешивали в течение 15 мин перед экстрагированием с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (150 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,27 (1H, d, $J=2,35$ Гц) 8,58 (1H, d, $J=2,35$ Гц), масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 233,9.

Стадия 5: трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат. 1-Воспиперазин (278 мг, 1,494 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3,5,8-трихлорпиридо[2,3-d]пиридазина (292 мг, 1,245 ммоль) и триэтиламина (0,350 мл, 2,491 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч перед разбавлением с помощью EtOAc (75 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 25% ацетона в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата, первого из двух элюируемых региоизомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (1H, d, $J=2,54$ Гц) 8,43 (1H, d, $J=2,54$ Гц) 4,04-4,15 (4H, m) 3,64-3,70 (4H, m) 1,50 (9H, s); масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 384,0.

Стадия 6: трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-(3,5-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат (199 мг, 0,518 ммоль), 2-изопропилфенилбороновую кислоту (93 мг, 0,570 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (59,8 мг, 0,052 ммоль, Strem Chemicals Inc., Нью-берипорт, Массачусетс, США) и карбонат натрия (2 М водный, 1,036 мл, 2,072 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси исходного материала и необходимого продукта. Смесь повторно подвергали условиям первоначальной реакции с применением меньшего количества 2-изопропилфенилбороновой кислоты (56 мг, 0,342 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 2-изопропилфенилбороновой кислоты (28 мг, 0,171 ммоль, Alfa Aesar, Хейвер Хилл, Массачусетс, США) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью воды (40 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,95 (1H, d, $J=2,35$ Гц) 7,72 (1H, d, $J=2,54$ Гц) 7,45-7,53 (2H, m) 7,26-7,33 (1H, m) 7,16-7,21 (1H, m) 4,04-4,23 (4H, m) 3,66-3,73 (4H, m) 2,67 (1H, spt, $J=6,75$ Гц) 1,48 (9H, s) 1,16 (3H, d, $J=6,85$ Гц) 1,03 (3H, d, $J=6,85$ Гц), масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 468,2.

Стадия 7: трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Метиллитий (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,137 мл, 0,219 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (93 мг, 0,199 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин перед обеспечением нагревания до 0°C и ее перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли дополнительное количество метиллития (1,6 М раствор в диэтиловом эфире, 0,068 мл, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин перед обеспечением нагревания до 0°C и ее перемешивали в течение еще 15 мин. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата. масса/заряд (ESI) $\text{M}+\text{H}$: 484,3.

4,5-Дихлор-3,6-диоксо-1,4-циклогексадиен-1,2-дикарбонитрил (45,0 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (96 мг, 0,198 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и промывали с помощью воды (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали

над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (1H, s) 7,51-7,55 (2H, m) 7,32-7,37 (1H, m) 7,22-7,27 (1H, m) 4,08-4,25 (4H, m) 3,71-3,79 (4H, m) 2,87 (3H, s) 2,73 (1H, spt, $J=6,68$ Гц) 1,54 (9H, s) 1,21 (3H, d, $J=6,85$ Гц) 1,07 (3H, d, $J=6,85$ Гц), масса/заряд (ESI) $M+H$: 482,1.

Стадия 8: трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Трет-бутил-4-(3-хлор-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат (78 мг, 0,162 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил) бороновую кислоту (101 мг, 0,647 ммоль, Combi-Blocks), Sphos Pd G3 (14,00 мг, 0,016 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,324 мл, 0,647 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) в атмосфере аргона и затем нагревали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали с помощью воды (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (66 мг, 0,118 ммоль, выход 73,1%); масса/заряд (ESI) $M+H$: 558,2.

Стадия 9: 3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил)фенол.

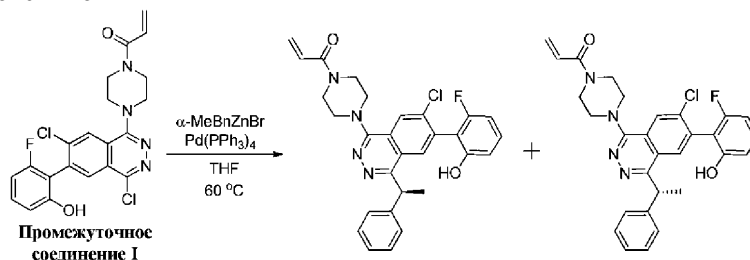
Трифторуксусную кислоту (0,2 мл, 2,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (64 мг, 0,115 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил)фенола. масса/заряд (ESI) $M+H$: 458,1.

Стадия 10: 1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Акрилоилхлорид (9,45 мкл, 0,116 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-2-(5-(2-изопропилфенил)-2-метил-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиридазин-3-ил)фенола (53 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,049 мл, 0,348 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(2-изопропилфенил)-2-метил-5-(2-(2-пропан-1-ил)фенил)пиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,51 (0,6H, br s), 8,98 (0,4H, br s), 7,63 (0,4 H, s), 7,58 (0,6H, s), 7,35-7,43 (2H, m), 7,10-7,26 (3H, m), 6,78 (1H, dd, $J=16,63$, 8,22 Гц), 6,59-6,71 (2H, m), 6,36 (1H, dd, $J=16,82$, 1,57 Гц), 5,78 (1H, dd, $J=10,56$, 1,37 Гц), 4,10-4,38 (4H, m), 3,80-4,03 (4H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,61 (1,2H, s), 2,59 (1,8H, s), 0,91-1,08 (6H, m); масса/заряд (ESI) $M+H$: 512,3.

Пример 28.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1R)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он и 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1S)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он



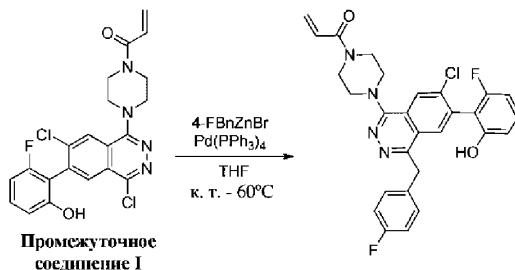
Смесь бромида α -метилбензилцинка (0,5 М в THF, 492 мкл, 0,246 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (5,68 мг, 4,92 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) и 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение I, 22 мг, 0,049 ммоль) перемешивали при 60°C в герметизированном флаконе в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-

гидроксифенил)-4-((1R)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она и 1-(4-(7-хлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((1S)-1-фенилэтил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (1H, s), 8,15 (0,33H, s), 8,10 (0,67H, s), 7,19-7,31 (5H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J=16,73, 10,66 Гц), 6,62-6,78 (2 H, m), 6,27 (1H, dd, J=16,82, 1,96 Гц), 5,80 (1H, dd, J=10,66, 1,86 Гц), 4,94-5,01 (1H, m), 3,93-4,03 (4H, m), 3,49-3,60 (4H, m), 1,81 (3H, d, J=7,04 Гц), масса/заряд (ESI) M+H: 517,1.

Пример 29.

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

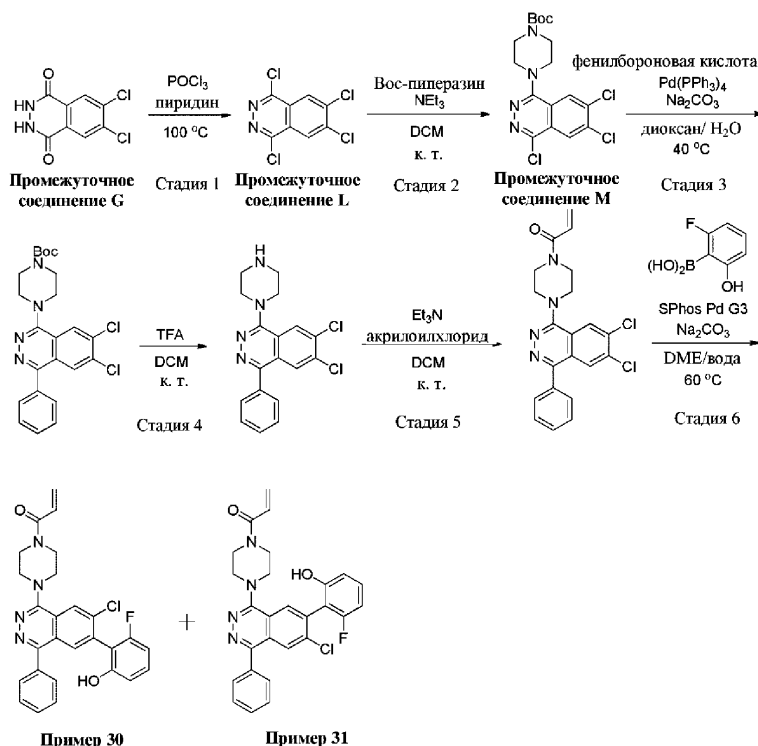


Хлорид 4-фторбензилцинка (0,5 M в THF, 0,089 мл, 0,044 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(4-(4,7-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение I, 18 мг, 0,040 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (4,65 мг, 4,02 мкмоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в тетрагидрофуране (0,1 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч перед нагреванием до 40°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлорида 4-фторбензилцинка (0,089 мл, 0,044 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение еще 16 ч. Добавляли дополнительное количество хлорида 4-фторбензилцинка (0,089 мл, 0,044 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(7-хлор-4-(4-фторбензил)-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-фталазинил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,32 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,26-7,34 (3H, m), 6,98 (2H, t, J=8,71 Гц), 6,69-6,91 (3H, m), 6,28 (1H, dd, J=16,92, 1,86 Гц), 5,82 (1H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 4,54-4,65 (2H, m), 3,99 (4H, m), 3,58 (4H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 521,2.

Примеры 30 и 31.

2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 30) и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 31)



Стадия 1: 1,4,6,7-тетрахлорфталазин (промежуточное соединение L). Пиридин (431 мкл, 5,28

ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дихлор-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (промежуточное соединение G, 610 мг, 2,64 ммоль) в оксихлориде фосфора (2,4 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и медленно выливали в быстро перемешиваемую воду (75 мл) при ~10°C. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали с помощью воды с получением 1,4,6,7-тетрахлорфталазина.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,43 (2H, s); масса/заряд (ESI) M+H: 266,9.

Стадия 2: трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M). 1-Вос-пиперазин (340 мг, 1,824 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1,4,6,7-тетрахлорфталазина (промежуточное соединение L, 543 мг, 2,027 ммоль) и триэтиламина (0,846 мл, 6,08 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество 1-вос-пиперазина (340 мг, 1,824 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 23 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,35 (1H, s) 8,12 (1H, s) 3,68-3,75 (4H, m) 3,45-3,52 (4H, m) 1,51 (9H, s); масса/заряд (ESI) M+H: 417,0.

Стадия 3: трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M, 95 мг, 0,227 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (26,3 мг, 0,023 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США), фенилбороновую кислоту (27,7 мг, 0,227 ммоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,341 мл, 0,682 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (1 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия (26,3 мг, 0,023 ммоль) и фенилбороновой кислоты (13,5 мг, 0,113 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,13 (1H, s) 8,07 (1H, s) 7,62-7,67 (2H, m) 7,50-7,55 (3H, m) 3,65-3,74 (4H, m) 3,44-3,53 (4H, m) 1,47 (9H, s); масса/заряд (ESI) M+H: 459,1.

Стадия 4: 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазин. Трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 0,148 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (1 мл, 13,46 ммоль) при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали два раза с помощью DCM (25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазина, который применяли непосредственно на следующей стадии, масса/заряд (ESI) M+H: 359,0.

Стадия 5: 1-(4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Акрилоилхлорид (0,013 мл, 0,162 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дихлор-1-фенил-4-(пиперазин-1-ил)фталазина (53 мг, 0,148 ммоль) и триэтиламина (0,062 мл, 0,443 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 1-(4-(6,7-дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (1H, s) 8,14 (1H, s) 7,66-7,75 (2H, m) 7,54-7,62 (3 H, m) 6,66 (1H, dd, J=16,63, 10,37 Гц) 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,96 Гц) 5,78 (1H, dd, J=10,56, 1,96 Гц) 3,85-4,04 (1H, m) 3,53-3,72 (1H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 431,2.

Стадия 6: 2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол. 1-(4-(6,7-Дихлор-4-фенилфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (43 мг, 0,104 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновую кислоту (17,84 мг, 0,114 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,156 мл, 0,312 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоты (8,92 мг, 0,057 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и SPhos Pd G3 (9,00 мг, 10,40 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (15

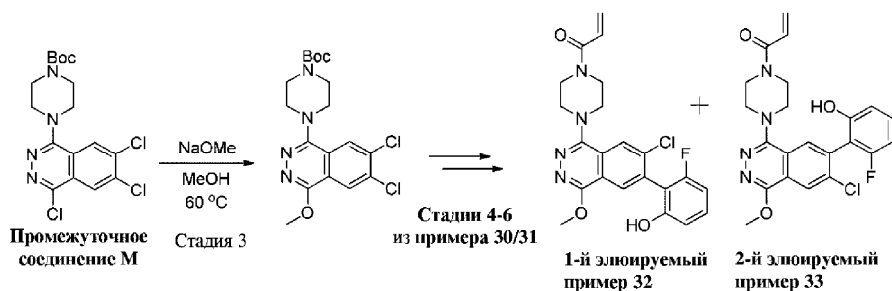
мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси из двух региоизомерных продуктов. Препаративная хроматография с обращенной фазой (XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 150 × 30 мм; от 35 до 55% (0,1% TFA в воде) в (0,1% TFA в ацетонитриле); расход=30 мл/мин) обеспечивала получение разделенных региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие отдельные региоизомеры, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM, и органические экстракты концентрировали под вакуумом. Разделенные региоизомеры дополнительно по отдельности очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане). 2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 30) представлял собой первый элюируемый региоизомер, получаемый в результате проведения препаративной хроматографии с обращенной фазой.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,62-7,69 (2H, m), 7,45-7,51 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 6,81-6,90 (1H, m), 6,75 (1H, t, $J=8,41$ Гц), 6,65 (1H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц), 6,38 (1H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц), 5,79 (1H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц), 3,86-4,02 (4H, m), 3,57-3,76 (4H, m); масса/заряд (ESI) $M+H$: 489,0.

2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-фенил-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 31) представлял собой второй элюируемый региоизомер, получаемый из колонки с обращенной фазой.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,68-7,73 (2H, m), 7,53-7,58 (3H, m), 7,30 (1H, br td, $J=8,22, 6,65$ Гц), 6,88 (1H, d, $J=8,22$ Гц), 6,78 (1H, t, $J=8,61$ Гц), 6,57 (1H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц), 6,28 (1H, dd, $J=16,73, 1,66$ Гц), 5,71 (1H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц), 3,78-3,89 (4H, m), 3,51-3,73 (4H, m); масса/заряд (ESI) $M+H$: 489,1.

Примеры 32 и 33. 2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 32) и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 33)



Примеры 32 и 33 получали аналогичным с примерами 30 и 31 способом за исключением стадии 3, которую изменяли следующим образом.

Стадия 3: трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-метоксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-(4,6,7-трихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение M, 198 мг, 0,474 ммоль) и метоксид натрия (25% раствор в метаноле, 2 мл, 8,75 ммоль) смешивали в герметизированном флаконе. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(6,7-дихлор-4-метоксифталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, s), 4,22 (3H, s), 3,68-3,73 (4H, m), 3,33-3,38 (4H, m), 1,51 (9H, s); масса/заряд (ESI) $M+H$: 413,1.

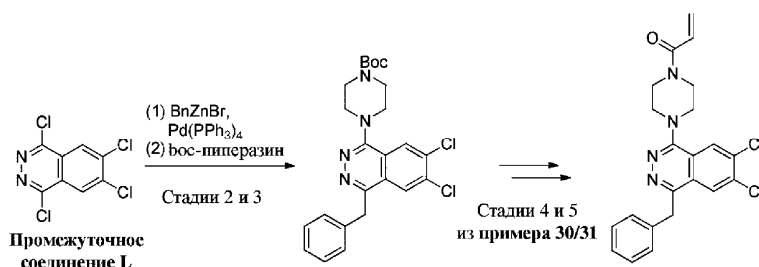
Со стадии 6. Первый элюируемый региоизомер: 2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-4-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 32).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,32 (1H, td, $J=8,31, 6,46$ Гц), 6,88 (1H, d, $J=8,22$ Гц), 6,77-6,83 (1H, m), 6,65 (1H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц), 6,37 (1H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц), 5,79 (1H, dd, $J=10,47, 1,86$ Гц), 4,18 (3H, s), 3,79-4,05 (4H, m), 3,34-3,54 (4H, m); масса/заряд (ESI) $M+H$: 443,1.

Второй элюируемый региоизомер: 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-7-хлор-1-метокси-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 33) 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,32 (1H, td, $J=8,27, 6,55$ Гц), 6,89 (1H, d, $J=8,22$ Гц), 6,77-6,83 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J=17,02, 10,56$ Гц), 6,30 (1H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц), 5,75 (1H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц), 4,22 (3H, s), 3,67-3,98 (4H, m), 3,25-3,55 (4H, m); масса/заряд (ESI) $M+H$: 443,1.

Пример 34.

1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6,7-дихлорфталазин



Пример 34 получали аналогичным с примерами 30 и 31 способом за исключением стадии 6, которую исключали, и стадий 2 и 3, которые изменяли следующим образом.

Стадии 2 и 3: трет-бутил-4-(4-бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Бромид бензилцинк (0,5 М в THF, 1,926 мл, 0,963 ммоль) добавляли в герметизированный флакон, содержащий 1,4,6,7-тетрахлорфталазин (промежуточное соединение L, 258 мг, 0,963 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (111 мг, 0,096 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, Массачусетс, США) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 1-Вос-пиперазин (1,79 г, 9,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение трет-бутил-4-(4-бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

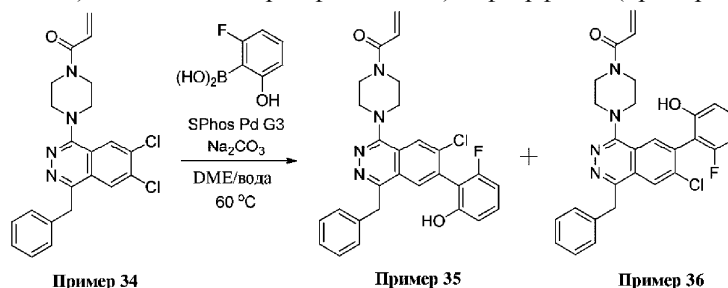
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,11 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,27-7,35 (4H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 4,59 (2H, s), 3,69-3,74 (4H, m), 3,44-3,49 (4H, m), 1,52 (9 H, s); масса/заряд (ESI) M+H: 473,1. масса/заряд (ESI) M+H: 473,1.

Со стадии 5: 1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6,7-дихлорфталазин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,13 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,28-7,36 (4H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,57 Гц), 5,78 (1H, dd, J=10,56, 1,56 Гц), 4,61 (2H, s), 3,83-4,01 (4H, m), 3,48-3,62 (4H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 427,1.

Примеры 35 и 36:

2-(1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 35) и 2-(4-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-1-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 36)



1-(4-(4-Бензил-6,7-дихлорфталазин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 34, 35 мг, 0,082 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенилбороновую кислоту (12,77 мг, 0,082 ммоль, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), SPhos Pd G3 (7,09 мг, 8,19 мкмоль) и карбонат натрия (2 М водный, 0,123 мл, 0,246 ммоль) смешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (0,3 мл) в герметизированном флаконе в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси из двух региоизомерных продуктов. Препаративная хроматография с обращенной фазой (XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 150 × 30 мм; от 20 до 90% (0,1% TFA в воде) в (0,1% TFA в ацетонитриле); расход=30 мл/мин) обеспечивала получение частично разделенных региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие региоизомеры, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM, и органические экстракты концентрировали под вакуумом. 2-(1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-фталазинил)-3-фторфенол (пример 35) представлял собой первый региоизомер, элюируемый в ходе проведения препаративной хроматографии с обращенной фазой, и содержал примерно 36% второго элюируемого региоизомера.

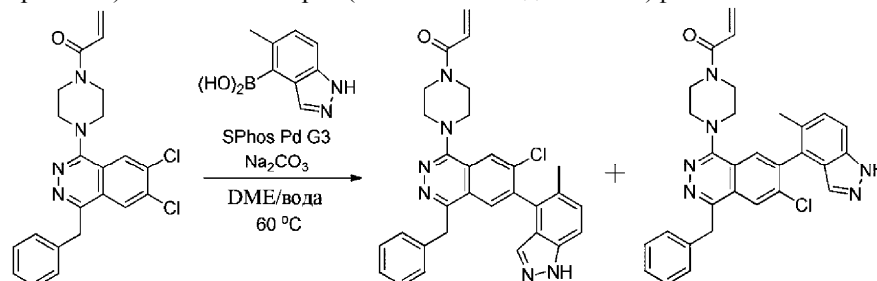
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,12-7,37 (6H, m), 6,91 (1H, d, J=8,22 Гц), 6,77 (1H, t, J=8,61 Гц), 6,64 (1H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,37 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,79 (1H, dd, J=10,56, 1,96 Гц), 4,55 (2H, s), 3,34-4,01 (8 H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 503,1.

2-(4-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-1-бензил-7-хлор-6-фалазинил)-3-фторфенол (пример 36) представлял собой второй элюируемый региоизомер.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,41 Гц), 6,76 (1H, t, J=8,31 Гц), 6,58 (1H, dd, J=16,82, 10,76 Гц), 6,28 (1H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,75 (1H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 4,54 (2H, s), 3,32-3,93 (8H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 503,1.

Пример 37.

1-(4-Акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)фалазин и 1-(4-акрилоил-1-пиперазинил)-4-бензил-7-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)фалазин



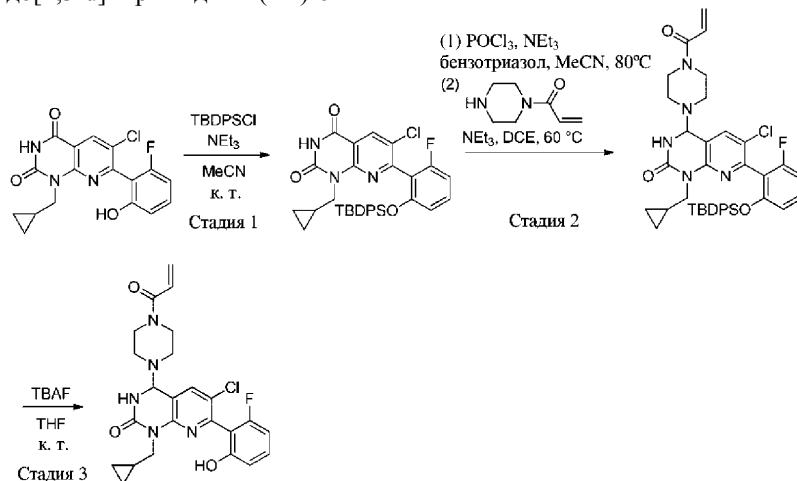
Пример 34

Пример 37 получали аналогично примерам 35 и 36 с использованием 5-метил-1H-индазол-4-илбороновой кислоты (Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) вместо 2-фтор-6-гидроксибензилбороновой кислоты. В данном варианте осуществления два региоизомерных продукта не были разделены.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (0,6 H, s), 8,22 (0,4 H, s), 8,02 (0,4 H, s), 8,00 (0,6 H, s), 7,19-7,57 (8 H, m), 6,68 (0,4 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,60 (0,6 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц), 6,38 (0,4 H, dd, J=16,63, 1,76 Гц), 6,32 (0,6 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц), 5,79 (0,4 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 5,73 (0,6 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц), 4,67 (1,2 H, s), 4,60 (0,8 H, s), 3,74-4,06 (4H, m), 3,46-3,70 (4H, m), 2,21 (1,8H, s), 2,06 (1,2H, s); масса/заряд (ESI) M+H: 523.

Пример 38.

6-Хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксибензил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он



Исходный материал для примера 38 получали с применением способа 8, стадии 1-4, с использованием реагентов: 2,5,6-трихлорникотиновой кислоты (стадия 1), аминотетрагидропиранина (стадия 2), 2-фтор-6-гидроксибензилбороновой кислоты (стадия 4, Combi-Blocks Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и карбоната натрия (стадия 4).

Стадия 1:

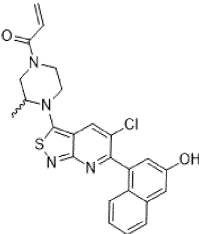
7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Трет-бутилхлордифенилсилан (0,036 мл, 0,139 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (42 мг, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,464 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, который применяли непосредственно на следующей стадии, масса/заряд (ESI) M+H: 599,8.

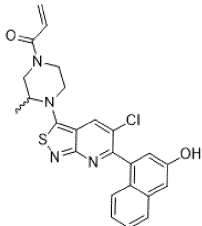
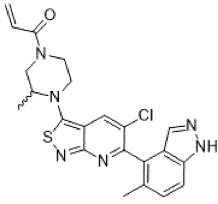
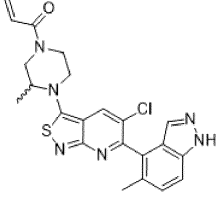
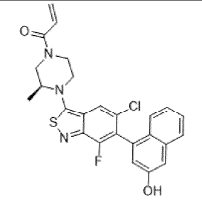
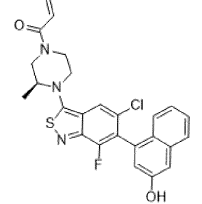
Стадия 2: 4-(4-акилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он. Оксихлорид фосфора (0,087 мл, 0,933 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, 0,117 ммоль), триэтиламина (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазола (167 мг, 1,400 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный осадок поглощали в 1,2-дихлорэтано (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,148 мл, 1,050 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч перед нагреванием до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный осадок снова поглощали с помощью 1,2-дихлорэтана (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,295 мл, 2,099 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (32,7 мг, 0,233 ммоль, eNovation Chemicals LLC, Бриджуотер, Нью-Джерси, США). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение 4-(4-акилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, который забирали на следующую стадию без дополнительной очистки, масса/заряд (ESI) M⁺: 721,8.

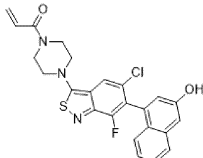
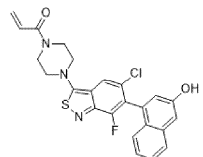
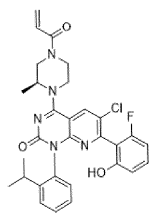
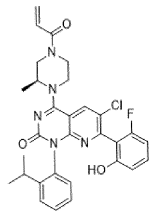
Стадия 3: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он. Фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,025 мл, 0,025 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-фторфенил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (6 мг, 8,31 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин перед концентрированием под вакуумом. Хроматографическая очистка остатка (силикагель, от 0 до 100% (3:1 EtOAc/EtOH) в гептане) обеспечивала получение 6-хлор-1-(циклопропилметил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (1H, s), 7,26-7,33 (1H, m), 6,82 (1H, d, J=8,29 Гц), 6,71 (1H, t, J=8,91 Гц), 6,51 (1H, dd, J=16,19, 10,57 Гц), 6,30 (1H, dd, J=16,79, 1,45 Гц), 5,72 (1H, dd, J=10,47, 1,55 Гц), 4,15 (2 H, br d, J=6,43 Гц), 3,69-3,90 (8 H, m), 1,14-1,27 (4H, m), 0,73-0,88 (1H, m); масса/заряд (ESI) M+H: 483,8.

Примеры разделенных соединений.

№ прим.	Химическая структура	Название	Рацемический SM/условия разделения
2-5-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3R)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20×150 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO ₂ , 80 мл/мин., 100 бар).

2-5-2	 2-й элюируемый изомер	1-((3R)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3S)-4-(5-хлор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-5 / SFC (Chiralpak AD-Н, 20×150 мм, 5 мкм, 55% MeOH/CO₂, 80 мл/мин., 100 бар).
2-6-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3R)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO₂, содержащий 20 mM NH₃, 60 г/мин., 102 бар)
2-6-2	 2-ой элюируемый изомер	1-((3R)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он или 1-((3S)-4-(5-хлор-6-(5-метил-1H-индазол-4-ил)[1,2]тиазоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250×20 мм, 3 мкм, 50% MeOH/CO₂, содержащий 20 mM NH₃, 60 г/мин., 102 бар)
1-19-1	 1-ый элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO₂ (w/ 20 mM NH₃), 100 г/мин., 100 бар).
1-19-2	 2-ой элюируемый изомер	1-((3S)-4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-3-метил-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	1-19 / SFC (IC 250×30 мм, 5 мкм, 50% MeOH/CO₂ (w/ 20 mM NH₃), 100 г/мин., 100 бар).

3-1-1	 1-ый элюируемый изомер	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 60 мл/мин., 100 бар).
3-1-2	 2-ой элюируемый изомер	1-(4-(5-хлор-7-фтор-6-(3-гидрокси-1-нафталенил)-2,1-бензотиазол-3-ил)-1-пиперазинил)-2-пропен-1-он	3-1 / SFC (OD-H 250×21 мм, 5 мкм 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 60 мл/мин., 100 бар).
8-6-1	 1-ый элюируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 120 г/мин, 102 бар).
8-6-2	 2-ой элюируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридин-2(1H)-он	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 мм, 5 мкм, 30% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 120 г/мин, 102 бар).

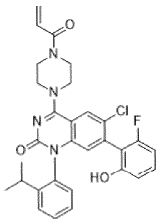
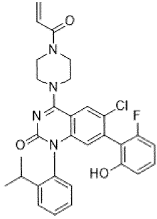
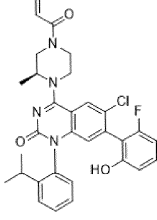
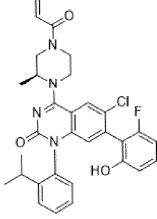
8-1-1	 1-ый элжируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 мм, 5 мкм, 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 135 г/мин, 188 бар).
8-1-2	 2-ой элжируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 мм, 5 мкм, 40% MeOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 135 г/мин., 188 бар).
8-3-1	 1-ый элжируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	8-3 / SFC (Whelk-01 (S,S), 250×21 мм, 5 мкм, 30% EtOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 70 г/мин, 187 бар).
8-3-2	 2-ой элжируемый изомер	6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон	8-3 / SFC (Whelk-01 (S,S), 250×21 мм, 5 мкм, 30% EtOH/CO ₂ (w/ 20 mM NH ₃), 70 г/мин, 187 бар).

Таблица 12

Аналитические данные для общих процедур

Прим. №	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд	ЯМР
1-1	498,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,99 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 6,81-6,94 (m, 2 H), 6,79 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1 H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1 H), 3,87 (br d, J=19,5 Гц, 4 H), 3,63 (br t, J=5,1 Гц, 4 H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,78 (s, 1 F).
1-2	441,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,76 (d, J=10,3, 2,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).
1-3	450,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).

1-4	464,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=1,9, 16,8 Гц, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 4H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, J=16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,62 (m, 4H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (br s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,68-6,90 (m, 3H), 6,17 (dd, J=16,6, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,53-3,58 (m, 4H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,79-10,10 (1 H, m), 8,05-8,12 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,21-7,29 (3 H, m), 7,04-7,09 (1 H, m), 6,76-6,91 (1 H, m), 6,14-6,24 (1 H, m), 5,74-5,81 (1 H, m), 5,02-5,30 (1 H, m), 4,08-4,53 (3 H, m), 3,54-3,81 (6 H, m). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,83-10,10 (1 H, m), 8,01-8,07 (1 H, m), 7,77-7,84 (1 H, m), 7,39-7,47 (1 H, m), 7,19-7,31 (3 H, m), 7,04-7,10 (1 H, m), 6,80-6,94 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,75-5,83 (1 H, m), 4,38-4,58
1-5	432,0	
1-6	418,0	
1-7	498	
1-8	496	

		(1 H, m), 4,06-4,27 (2 H, m), 3,51-3,89 (3 H, m), 3,19-3,29 (1 H, m), 1,58-1,74 (2 H, m), 0,90-0,99 (3 H, m).
1-9	467,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,08 (1 H, m), 8,73-8,90 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,72-7,76 (1 H, m), 7,41-7,47 (1 H, m), 7,21-7,28 (3 H, m), 7,04-7,09 (1 H, m), 6,15-6,23 (2 H, m), 5,67-5,72 (1 H, m), 4,90-5,01 (1 H, m), 4,36-4,58 (2 H, m), 4,16-4,31 (1 H, m), 1,54-1,62 (3 H, m).
1-10	470	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,03-13,21 (1 H, m), 8,05-8,11 (1 H, m), 7,53-7,63 (2 H, m), 7,35-7,41 (1 H, m), 6,80-6,99 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,74-5,83 (1 H, m), 4,28-4,55 (2 H, m), 4,15-4,28 (1 H, m), 3,48-3,83 (4 H, m), 2,16-2,22 (3 H, m), 1,17-1,28 (3 H, m).
1-11	512	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,83-10,06 (1 H, m), 8,19-8,25 (1 H, m), 7,76-7,85 (1 H, m), 7,38-7,48 (1 H, m), 7,19-7,30 (3 H, m), 7,03-7,10 (1 H, m), 6,81-6,95 (1 H, m), 6,15-6,27 (1 H, m), 5,74-5,81 (1 H, m), 4,73-4,88 (1 H, m), 4,36-4,59 (2 H, m), 4,13-4,26 (1 H, m), 4,07-4,14 (1 H, m), 3,49-3,80 (5 H, m), 1,72-1,89 (2 H, m).
1-12	511	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,34 (1 H, m), 8,00-8,09 (2 H, m), 7,70-7,77 (2 H, m), 7,53-7,61 (2 H, m), 7,41-7,49 (2 H, m), 7,32-7,41 (2 H, m), 7,18-7,25 (1 H, m), 5,15-5,27 (1

		H, m), 4,31-4,56 (2 H, m), 3,63-3,91 (2 H, m), 3,42-3,60 (2 H, m). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=16,8, 10,6$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 4H).
1-13	482,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,91 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,15 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1H), 6,19 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,80-3,95 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H).
1-14	468,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03-8,12 (1 H, m), 7,68-7,79 (1 H, m), 7,32-7,44 (1 H, m), 7,11-7,26 (3 H, m), 6,98-7,06 (1 H, m), 6,77-6,91 (1 H, m), 6,13-6,26 (1 H, m), 5,73-5,83 (1 H, m), 4,08-4,54 (3 H, m), 3,54-3,80 (7 H, m).
1-15	497,8	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,88-10,15 (1 H, m), 8,08-8,16 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,40-7,48 (1 H, m), 7,18-7,30 (3 H, m), 7,05-7,10 (1 H, m), 6,80-6,92 (1 H, m), 6,15-6,24 (1 H, m), 5,73-5,80 (1 H, m), 4,58-4,71 (1 H, m), 4,26-4,43 (1 H, m), 3,99-4,24 (2 H, m), 3,39-4,00 (6 H, m).
1-16	498,0	

1-17	494,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,81-10,05 (1 H, m), 8,06-8,12 (1 H, m), 7,77-7,84 (1 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,19-7,29 (3 H, m), 7,03-7,08 (1 H, m), 6,77-6,88 (1 H, m), 6,19-6,30 (1 H, m), 5,73-5,82 (1 H, m), 4,73-4,86 (2 H, m), 3,82-3,96 (2 H, m), 3,44-3,52 (2 H, m), 1,88-2,14 (4 H, m).
		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,08 (1 H, m), 8,07-8,13 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,40-7,48 (1 H, m), 7,22-7,30 (3 H, m), 7,04-7,09 (1 H, m), 6,76-6,92 (1 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m), 5,74-5,81 (1 H, m), 5,04-5,29 (1 H, m), 4,10-4,52 (3 H, m), 3,53-3,78 (5 H, m).
		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,90-10,04 (1 H, m), 8,02-8,08 (1 H, m), 7,76-7,82 (1 H, m), 7,38-7,46 (1 H, m), 7,20-7,30 (3 H, m), 7,04-7,08 (1 H, m), 6,79-6,95 (1 H, m), 6,14-6,27 (1 H, m), 5,73-5,81 (1 H, m), 4,38-4,55 (3 H, m), 4,28-4,37 (1 H, m), 4,12-4,26 (1 H, m), 3,46-3,83 (2 H, m), 1,15-1,21 (3 H, m)
1-18	498,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,83-10,08 (1 H, m), 8,04-8,11 (1 H, m), 7,77-7,84 (1 H, m), 7,38-7,48 (1 H, m), 7,19-7,31 (3 H, m), 7,05-7,10 (1 H, m), 6,81-6,98 (1 H, m), 6,16-6,28 (1 H, m), 5,75-5,83 (1 H, m), 4,40-4,59 (1 H, m), 4,16-4,40 (1 H, m), 3,96-4,07 (1 H, m), 3,48-3,83 (3 H, m), 3,16-3,29 (1 H, m), 1,10-1,31 (3 H, m).
1-19	482,0	
1-19-1	482,0	

1-19-2	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,83-10,10 (1 H, m), 8,03-8,10 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,38-7,48 (1 H, m), 7,19-7,31 (3 H, m), 7,05-7,10 (1 H, m), 6,81-6,98 (1 H, m), 6,15-6,28 (1 H, m), 5,73-5,83 (1 H, m), 4,39-4,56 (2 H, m), 4,15-4,38 (1 H, m), 3,97-4,10 (1 H, m), 3,48-3,84 (3 H, m), 1,13-1,27 (3 H, m).
		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,83-10,05 (1 H, m), 9,11-9,35 (1 H, m), 8,02-8,07 (1 H, m), 7,76-7,83 (1 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,20-7,28 (3 H, m), 7,02-7,09 (1 H, m), 6,33-6,46 (1 H, m), 6,11-6,22 (1 H, m), 5,69-5,78 (1 H, m), 4,69-4,80 (1 H, m), 4,40-4,49 (1 H, m), 4,31-4,41 (1 H, m), 4,21-4,30 (1 H, m), 3,99-4,09 (1 H, m).
1-20	454,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,10 (1 H, m), 8,04-8,09 (1 H, m), 7,77-7,83 (1 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,19-7,30 (3 H, m), 7,05-7,09 (1 H, m), 6,74-6,99 (1 H, m), 6,09-6,36 (1 H, m), 5,66-5,88 (1 H, m), 4,39-4,57 (2 H, m), 4,17-4,39 (1 H, m), 3,96-4,07 (1 H, m), 3,48-3,83 (3 H, m), 1,10-1,29 (3 H, m).
1-21	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,87-10,03 (1 H, m), 8,45-8,66 (1 H, m), 7,94-8,01 (1 H, m), 7,76-7,83 (1 H, m), 7,39-7,47 (1 H, m), 7,21-7,29 (3 H, m), 7,01-7,10 (1 H, m), 6,10-6,25 (2 H, m), 5,59-5,70 (1 H, m), 4,56-4,68 (1 H, m), 3,99-4,13 (1 H, m), 3,75-
1-22	468,0	

		3,87 (2 H, m), 3,55-3,66 (1 H, m), 2,35-2,48 (1 H, m), 2,06-2,21 (1 H, m).
1-23	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85-10,06 (1 H, m), 8,27-8,35 (1 H, m), 7,95-8,00 (1 H, m), 7,76-7,84 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,20-7,29 (3 H, m), 7,01-7,10 (1 H, m), 6,23-6,37 (1 H, m), 6,10-6,20 (1 H, m), 5,58-5,68 (1 H, m), 4,00-4,11 (1 H, m), 3,89-3,99 (1 H, m), 3,67-3,77 (1 H, m), 3,35-3,49 (2 H, m), 1,94-2,07 (2 H, m), 1,77-1,90 (1 H, m), 1,62-1,72 (1 H, m).
2-7	496,2	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,83-10,11 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 3H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 6H)
2-8	506,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,04-13,25 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,36-6,62 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,59-4,86 (m, 1H), 4,19-4,58 (m, 1H), 3,52-3,92 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 3H)
2-9	486,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,08-10,30 (m, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 3H), 6,23-6,63 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 1H), 4,42-4,57 (m,

		1H), 4,17-4,38 (m, 1H), 3,52-3,89 (m, 4H)
2-10	510,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,83-10,06 (m, 1H), 7,93-8,06 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,68-5,86 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,06-4,28 (m, 1H), 3,60-4,06 (m, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
1-28	436,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,63 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,09-7,24 (m, 1 H) 6,72-6,95 (m, 3 H) 6,12-6,24 (m, 1 H) 5,74-5,77 (m, 1 H) 3,83-3,88 (d, 4 H) 3,52-3,72 (m, 4 H)
2-1	451,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H)
2-2	447,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,77 (dd, J=10,5, 2,1 Гц, 1H), 4,26-4,54 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,76 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,47-3,64 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
2-3	433,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,51

		(s, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,31 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,84 (dd, $J=10,6$, 1,5 Гц, 1H), 4,41-4,53 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,54-3,88 (m, 4H), 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).
2-4	479,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,22 (br. s, 3H).
2-5	465,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,80-6,94 (m, 1H), 6,14-6,27 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,6$, 2,2 Гц, 1H), 3,97-4,57 (m, 3H), 3,48-3,83 (m, 4H), 1,22 (br. s, 3H).
2-6	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,11 (br. s, 1H), 8,66 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=10,5$, 2,3 Гц, 1H), 3,97-4,56 (m, 4H), 3,48-3,85 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (br s., 3H).
3-1	468,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J=8,41$ Гц), 7,43 (1H, ddd, $J=1,96$, 6,11, 8,17 Гц), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=2,35$ Гц), 6,87 (1H,

		dd, $J=10,47, 16,73$ Гц), 6,19 (1H, dd, $J=2,25, 16,73$ Гц), 5,77 (1H, dd, $J=2,25, 10,47$ Гц), 3,88 (4H, br d, $J=19,56$ Гц), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -123,78 (s, 1F).
3-2	469	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 7,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,59 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21-7,26 (m, 1 H) 7,03 (br d, $J=10,4$ Гц, 1 H) 6,95 (d, $J=15,1$ Гц, 1 H) 6,71 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 3,93-4,14 (m, 4 H) 3,52-3,59 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -123,91 (s, 1 F).
3-3	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82-8,88 (1 H, m), 8,52-8,63 (1 H, m), 8,09-8,22 (2 H, m), 7,89-8,02 (2 H, m), 7,67-7,74 (1 H, m), 6,80-6,96 (1 H, m), 6,13-6,25 (1 H, m), 5,72-5,84 (1 H, m), 3,77-4,03 (4 H, m), 3,56-3,74 (4 H, m).
3-4	469,0	H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,81-12,11 (1 H, m), 8,05-8,15 (1 H, m), 7,58-7,67 (1 H, m), 7,42-7,49 (1 H, m), 7,35-7,42 (1 H, m), 7,14-7,20 (1 H, m), 6,80-6,93 (1 H, m), 6,44-6,53 (1 H, m), 6,14-6,24 (1 H, m), 5,72-5,82 (1 H, m), 3,80-3,95 (4 H, m), 3,61-3,69 (4 H, m).
3-5	456,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,99-13,26 (1 H, m), 8,10-8,14 (1 H, m), 7,54-7,60 (2 H, m), 7,33-7,40 (1 H, m), 6,81-6,94 (1 H, m), 6,14-6,25 (1

		H, m), 5,74-5,80 (1 H, m), 3,81-3,95 (4 H, m), 3,62-3,71 (4 H, m), 2,12-2,20 (3 H, m). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 7,84 (d, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,26 (dt, $J=6,75$, 8,27 Гц, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,25 (dd, $J=1,96$, 16,82 Гц, 1H), 5,79 (dd, $J=1,86$, 10,66 Гц, 1H), 3,91-4,03 (m, 4H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ -116,77 (1 F, s), -125,66 (1 F, d, $J=2,6$ Гц) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (s, 1 H), 7,53-7,62 (m, 1 H), 7,47 (td, $J=9,7$, 2,5 Гц, 1 H), 7,28 (td, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,71-5,79 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,77 (dd, $J=8,2$, 2,5 Гц, 1 H), 6,58 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,3 Гц, 1 H), 5,72-5,80 (m, 1 H), 3,77-3,93 (m, 4 H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H), 1,94 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -124,66 (s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1 H) 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,8$, 3,1 Гц, 1 H) 7,02-7,07 (m, 1 H) 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H) 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H) 5,72-5,79 (m, 1 H) 3,86 (br d, $J=19,4$ Гц,
3-6	436,0	
3-7	438,0	
3-8	432,2	
3-9	467,8	

		4 H) 3,79 (s, 3 H) 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,83 (s, 1 F)
3-10	454,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J=11,0$, 9,6 Гц, 1 H), 6,97 (dd, $J=9,5$, 7,1 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,6$, 2,2 Гц, 1 H), 5,75 (dd, $J=10,5$, 2,2 Гц, 1 H), 3,76-3,95 (m, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122,67 (br s, 1 F), -123,60 (d, $J=4,3$ Гц, 1 F), -130,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1 F)
3-11	453,8	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83-10,02 (1 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,40 (1 H, br d, $J=8,6$ Гц), 6,76-7,03 (3 H, m), 6,12-6,22 (1 H, m), 5,69-5,82 (1 H, m), 3,86 (4 H, br d, $J=18,6$ Гц), 3,63 (4 H, br d, $J=4,7$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,09 (s, 1 F)
3-12	431,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (s, 1 H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1 H), 6,39 (d, $J=1,8$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,69-5,85 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,56-3,70 (m, 4 H), 1,88 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,75 (1 F, s)
3-13	473,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,54 (br d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,5$,

		10,5 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,0 Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$, 2,1 Гц, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br t, $J=4,9$ Гц, 4 H), 2,03 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,58 (s, 1 F)
3-14	435,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1 H), 7,01 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,62-6,71 (m, 1 H), 6,52 (dd, $J=6,1$, 2,7 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,70-5,81 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,6$ Гц, 4 H), 3,52-3,69 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,91 (s, 1 F), -131,17 (s, 1 F)
3-15	453,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,63 (ddd, $J=13,0$, 6,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,33 (br d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,3 Гц, 1 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,76-3,96 (m, 4 H), 3,56-3,71 (m, 4 H)
3-16	453,9	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,92 (ddd, $J=12,3$, 6,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,58-6,65 (m, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,72-5,79 (m, 1 H), 3,78-3,92 (m, 4 H), 3,63 (t, $J=5,2$ Гц, 4 H)
3-17	486,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (br s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,6$, 10,4 Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,6$, 2,3 Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,5$, 2,2 Гц, 1

		H), 3,78-3,93 (m, 4 H), 3,56-3,68 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,87 (s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36-10,69 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=11,0$ Гц, 1 H), 6,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,70-5,80 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,62 (br t, $J=5,1$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,82 (s, 1 F), -132,61 (br s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (s, 1 H), 7,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,66 (dd, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1 H), 6,54 (d, $J=2,5$ Гц, 1 H), 6,17 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,67-5,82 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,85 (br d, $J=19,4$ Гц, 4 H), 3,54-3,73 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,25 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,18 (dd, $J=16,7, 1,9$ Гц, 1 H), 5,76 (dd, $J=10,6, 1,8$ Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,86 (br d, $J=19,8$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=4,9$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,05 (br s, 1 F) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 6,78 (dd, $J=16,7, 10,5$ Гц, 1 H), 6,10 (dd, $J=16,7, 2,2$ Гц, 1 H), 5,62-5,75 (m, 1 H), 3,71-3,88 (m, 4 H), 3,56
3-18	469,9	
3-19	451,0	
3-20	485,0	
3-21	445,2	

		(br t, $J=5,3$ Гц, 4 H), 2,49-2,64 (m, 1 H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,01 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,04 (1 F, s)
3-22	486,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,52 (br s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,14 (d, $J=2,7$ Гц, 1 H), 6,78-6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,7$, 2,2 Гц, 1 H), 5,70-5,82 (m, 1 H), 3,79-3,92 (m, 4 H), 3,63 (br t, $J=5,0$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,13 (s, 1 F)
3-23	452,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03-8,14 (m, 3 H) 7,41-7,69 (m, 5 H) 6,84-6,91 (m, 1 H) 6,17-6,22 (m, 1 H) 5,76-5,79 (m, 1 H) 3,86-3,91 (m, 4 H) 3,65-3,67 (m, 4 H)
3-24	453	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78-8,87 (m, 1 H) 8,43-8,54 (m, 1 H) 8,04-8,40 (m, 2 H) 7,45-7,79 (m, 2 H) 7,53-7,65 (m, 1 H) 6,74-6,98 (m, 1 H) 6,09-6,26 (m, 1 H) 5,79-5,81 (m, 1 H) 3,83-3,93 (m, 4 H) 3,52-3,66 (m, 4 H)
3-25	442	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1 H) 6,81-6,98 (m, 4 H) 6,15-6,20 (m, 1 H) 5,72-5,86 (m, 3 H) 3,83-3,88 (m, 4 H) 3,6-3,62 (m, 4 H)
4-1	480,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82-10,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, $J=8,2$ Гц), 7,66 (1 H, s), 7,43 (1 H, dt, $J=8,3$, 4,0 Гц), 7,26 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 7,22 (2 H, d, $J=3,7$ Гц), 7,05 (1 H, d, $J=2,3$ Гц), 6,26-6,38 (1 H, m), 6,12 (1 H, dd, $J=16,8$, 2,2 Гц), 5,66-5,72 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s). ^{19}F ЯМР

		(376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,98 (1 F, s)
4-2	418,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,65 (1 H, d, J=1,4 Гц), 6,25-6,36 (1 H, m), 6,10 (1 H, dd, J=17,0, 2,3 Гц), 5,64-5,72 (1 H, m), 4,58 (4 H, s), 4,47 (2 H, s), 4,18 (2 H, s). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -113,54 (1 F, s)
4-3	494,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,93 (1 H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1 H, s), 7,45-7,57 (2 H, m), 7,23-7,36 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, J=2,5 Гц), 6,27-6,39 (1 H, m), 6,11 (1 H, dd, J=17,0, 2,2 Гц), 5,65-5,76 (1 H, m), 4,58-4,67 (4 H, m), 4,50 (2 H, s), 4,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,88 (1 F, s)
4-4	391,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1 H, br s), 7,63-7,77 (1 H, m), 6,04-6,33 (2 H, m), 5,60-5,77 (1 H, m), 4,89 (1 H, br d, J=3,3 Гц), 4,72 (2 H, br dd, J=8,1, 3,6 Гц), 4,28 (2 H, br dd, J=8,0, 3,9 Гц). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO-d ₆) δ -113,24 (1 F, s)
4-5	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92-9,00 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, J=8,2 Гц), 7,72 (1 H, s), 7,45-7,60 (2 H, m), 7,25-7,36 (2 H, m), 7,17 (1 H, d, J=2,3 Гц), 6,08-6,36 (2 H, m), 5,69 (1 H, dd, J=9,8, 2,2 Гц), 4,87-5,01 (1 H, m), 4,69-4,84 (2 H, m), 4,33 (2 H, br d, J=3,3 Гц), 3,94 (3 H, s). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,93 (1 F, s)

4-6	454,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,95 (1 H, s), 8,97 (1 H, d, J=7,0 Гц), 7,80 (1 H, d, J=8,2 Гц), 7,72 (1 H, s), 7,39-7,49 (1 H, m), 7,16-7,32 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, J=2,2 Гц), 6,08-6,36 (2 H, m), 5,65-5,73 (1 H, m), 4,87-5,05 (1 H, m), 4,77 (2 H, td, J=8,2, 2,6 Гц), 4,33 (2 H, br t, J=6,2 Гц). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -124,03 (1 F, s)
4-7	391,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,23-9,42 (1 H, m), 8,04 (1 H, d, J=1,0 Гц), 6,37 (1 H, dd, J=17,0, 10,2 Гц), 6,15 (1 H, dd, J=17,0, 2,0 Гц), 5,65-5,86 (1 H, m), 4,70 (1 H, br t, J=8,0 Гц), 4,35-4,48 (1 H, m), 4,25-4,33 (1 H, m), 4,22 (1 H, br dd, J=9,0, 4,3 Гц), 3,99 (1 H, br dd, J=10,3, 4,4 Гц). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -113,81 (1 F, s)
4-8	420,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,64 (1 H, br s), 8,15 (1 H, br d, J=8,8 Гц), 6,58-6,97 (1 H, m), 5,97-6,27 (1 H, m), 5,58-5,74 (1 H, m), 4,50 (1 H, br d, J=11,5 Гц), 3,91 (1 H, br d, J=13,5 Гц), 3,14-3,28 (2 H, m), 2,85-2,97 (1 H, m), 2,08-2,23 (1 H, m), 1,79-1,91 (1 H, m), 1,64-1,78 (1 H, m), 1,45-1,60 (1 H, m). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -114,17 (1 F, br s)
4-9	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,87-10,07 (1 H, m), 8,50-8,70 (1 H, m), 8,06-8,23 (1 H, m), 7,70-7,88 (1 H, m), 7,39-7,48 (1 H, m), 7,19-7,28 (3 H, m), 7,02-7,08 (1 H, m), 6,68-6,93 (1

		H, m), 6,05-6,23 (1 H, m), 5,64-5,78 (1 H, m), 4,51-4,63 (1 H, m), 4,06-4,17 (1 H, m), 3,91-4,04 (1 H, m), 3,14-3,30 (1 H, m), 2,91-3,01 (1 H, m), 2,14-2,29 (1 H, m), 1,83-1,96 (1 H, m), 1,68-1,82 (1 H, m), 1,49-1,65 (1 H, m). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89-10,10 (m, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,43 (ddd, $J=8,2$, 5,1, 2,9 Гц, 1 H), 7,20-7,30 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,81 (dd, $J=16,7$, 10,5 Гц, 1 H), 6,10-6,23 (m, 1 H), 5,69-5,81 (m, 1 H), 5,37-5,59 (m, 1 H), 4,63-4,74 (m, 3 H), 4,53-4,61 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,10 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89-10,09 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,16-7,31 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,20-6,32 (m, 1 H), 6,08-6,18 (m, 1 H), 5,65 (dd, $J=10,1$, 1,9 Гц, 1 H), 4,57 (dd, $J=8,1$, 1,9 Гц, 2 H), 4,40 (br d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 1,67 (s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,13 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,42 (br t, $J=6,6$ Гц, 1 H), 7,16-7,28 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,23-6,41 (m, 1 H), 6,07-6,19 (m, 1 H), 5,66 (dd, $J=10,1$, 1,7 Гц, 1 H), 5,36 (br
5-1	468,0	
5-2	468,2	
5-3	484,0	

		t, $J=5,8$ Гц, 1 H), 4,49 (s, 4 H), 3,74 (br d, $J=5,5$ Гц, 2 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,12 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,16-7,34 (m, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 6,75-6,96 (m, 1 H), 6,11-6,35 (m, 1 H), 5,66-5,90 (m, 1 H), 4,43-4,91 (m, 1 H), 4,07-4,39 (m, 1 H), 3,90-4,05 (m, 1 H), 3,71-3,87 (m, 1 H), 3,61 (br d, $J=9,7$ Гц, 1 H), 3,33-3,51 (m, 2 H), 1,36 (br s, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,10 (1 F, s) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,4$ Гц, 1 H), 7,38-7,49 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 3 H), 7,05 (d, $J=1,0$ Гц, 1 H), 6,54-6,86 (m, 1 H), 6,14-6,31 (m, 1 H), 5,74-5,80 (m, 1 H), 5,21-5,40 (m, 1 H), 4,96-5,17 (m, 1 H), 4,61-4,73 (m, 1 H), 4,15-4,42 (m, 2 H), 3,55-3,92 (m, 1 H), 2,25-2,47 (m, 1 H), 1,93-2,20 (m, 1 H) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J=4,1$ Гц, 1 H), 7,43 (dt, $J=8,1, 4,1$ Гц, 1 H), 7,26 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,05 (d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 6,55-6,83 (m, 1 H), 6,23 (ddd, $J=16,5, 7,5, 2,2$ Гц, 1 H), 5,79 (br d, $J=2,1$ Гц, 1 H), 5,22-5,40 (m, 1 H), 4,96-5,18 (m, 1 H), 4,61-4,72 (m, 1 H), 4,18-4,44 (m, 2 H), 3,57-3,94 (m, 1 H), 2,27-2,45 (m, 1 H),
5-4	482,1	
5-5	480,1	
5-6	480,1	

		1,92-2,24 (m, 1 H)
5-7	482,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (1 H, br s), 8,02 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, J=8,5 Гц), 7,35-7,53 (1 H, m), 7,17-7,33 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J=2,3 Гц), 6,84 (1 H, dd, J=16,7, 10,5 Гц), 6,19 (1 H, dd, J=16,8, 1,7 Гц), 5,68-5,83 (1 H, m), 4,43-4,93 (1 H, m), 4,08-4,39 (1 H, m), 3,93-4,05 (1 H, m), 3,79 (1 H, br d, J=11,6 Гц), 3,54-3,66 (1 H, m), 3,37-3,50 (2 H, m), 1,35 (3 H, br s). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -123,81 (1 F, d, J=16,5 Гц)
5-8	480,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1 H), 7,86 (br d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,37-7,53 (m, 1 H), 7,19-7,31 (m, 3 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,25-6,55 (m, 1 H), 6,11-6,24 (m, 1 H), 5,64-5,82 (m, 1 H), 5,14-5,44 (m, 1 H), 5,03-5,12 (m, 1 H), 4,24-4,59 (m, 1 H), 3,63-4,20 (m, 3 H), 2,22-2,48 (m, 2 H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -124,17 - -123,93 (m, 1 F)
5-9	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,15-7,35 (m, 3 H), 7,07 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 6,39 (dd, J=17,0, 10,4 Гц, 1 H), 6,16 (dd, J=17,0, 2,1 Гц, 1 H), 5,66-5,81 (m, 1 H), 4,94-5,06 (m, 1 H), 4,67 (br t, J=8,7 Гц, 1 H), 4,49 (br dd, J=9,4, 5,3 Гц, 1 H), 4,31-4,43 (m, 1 H), 4,21 (br dd, J=10,6, 5,2 Гц, 1 H), 3,43 (s, 3 H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц,

DMSO- d_6) δ -124,00 (s, 1 F)

6-1	452,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97-8,10 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,86 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1 H), 6,57 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 6,19 (dd, $J=16,8, 2,3$ Гц, 1 H), 5,71-5,84 (m, 1 H), 3,86 (br d, $J=19,9$ Гц, 4 H), 3,63 (br d, $J=1,0$ Гц, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -126,04 (1 F, s)
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67-8,79 (1 H, m), 8,18 (1 H, dd, $J=8,3, 1,0$ Гц), 8,10 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, $J=8,2, 4,7$ Гц), 6,86 (1 H, dd, $J=16,6, 10,4$ Гц), 6,19 (1 H, dd, $J=16,8, 2,3$ Гц), 5,77 (1 H, dd, $J=10,4, 2,3$ Гц), 3,79-3,97 (4 H, m), 3,58-3,73 (4 H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -125,75 (1 F, s)
7-1	518,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (br. s., 1 H) 8,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H) 7,43 (br t, $J=7,0$ Гц, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,08 (dd, $J=5,8, 2,2$ Гц, 1 H) 6,78-6,91 (m, 1 H) 6,27-6,70 (m, 1 H) 6,20 (dd, $J=16,6, 2,0$ Гц, 1 H) 5,76-5,84 (m, 1 H) 4,73-4,87 (m, 1 H) 4,19-4,72 (m, 2 H) 3,55-3,90 (m, 3 H) 3,36-3,47 (m, 1 H)
		^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,73-10,17 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,77-6,93 (m,
7-2	500,0	

		1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,57-4,92 (m, 3H), 4,14-4,54 (m, 2H), 3,55-3,87 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H)
7-3	526,0	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,76-10,22 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 6,14-6,22 (m, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 3,68-5,36 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 3H)
8-1	547	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,06 (br. d., J=15,1 Гц, 1 H) 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1 H) 7,51-7,56 (m, 1 H) 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1 H) 7,33 (tdd, J=7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Гц, 1 H) 7,14-7,25 (m, 2 H) 6,84 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1 H) 6,62-6,74 (m, 2 H) 6,14-6,26 (m, 2 H) 5,71-5,78 (m, 1 H) 3,71-3,99 (m, 8 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 1,02-1,12 (m, 6 H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO-d ₆) δ -113,6 (s, 1 F) -114,8 (s, 1 F).
8-2	548,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,61 (1 H, br s) 8,17 (1 H, s) 7,49-7,55 (2 H, m) 7,35-7,43 (1 H, m) 7,23-7,30 (1 H, m) 7,09 (1 H, d, J=7,88 Гц) 6,58-6,72 (3 H, m) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,66 Гц) 5,82 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 3,80-4,15 (8 H, m) 2,71 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 1,23 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,03 (4 H, d, J=6,84 Гц)
8-3	561	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,81 (s, 1 H) 7,35-7,49 (m, 2 H) 7,18-7,32 (m, 1 H) 7,01-7,17 (m, 2 H) 6,67-6,74 (m, 1 H) 6,48-6,65 (m, 3 H) 6,32-6,44 (m, 1

		H) 5,77-5,83 (m, 1 H) 4,19-5,14 (m, 3 H) 3,75-3,98 (m, 1 H) 3,41-3,68 (m, 2 H) 2,85-3,28 (m, 1 H) 2,49-2,71 (m, 1 H) 1,34-1,54 (m, 3 H) 1,13-1,21 (m, 3 H) 1,00-1,07 (m, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,43 - -113,3 (m, 1 F) -114,3 - -113,9 (m, 1 F). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1 H) 7,37-7,51 (m, 2 H) 7,21-7,34 (m, 1 H) 7,05-7,20 (m, 2 H) 6,70 (br d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 6,52-6,67 (m, 3 H) 6,39 (dd, $J=16,8$, 1,7 Гц, 1 H) 5,80 (dd, $J=10,5$, 1,6 Гц, 1 H) 4,26-5,00 (m, 3 H) 3,40-4,00 (m, 3 H) 3,06-3,24 (m, 1 H) 2,52-2,69 (m, 1 H) 1,20 (d, $J=6,2$ Гц, 6 H) 1,04 (br d, $J=6,4$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,31 (br d, $J=63,3$ Гц, 1 F) -113,99 (br d, $J=33,8$ Гц, 1 F). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (br s, 1 H) 7,35-7,48 (m, 2 H) 7,21-7,32 (m, 1 H) 7,04-7,17 (m, 2 H) 6,68 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 6,49-6,66 (m, 3 H) 6,36 (br d, $J=16,6$ Гц, 1 H) 5,78 (dd, $J=10,4$, 1,9 Гц, 1 H) 4,29-5,11 (m, 2 H) 3,46-4,02 (m, 3 H) 2,93-3,29 (m, 2 H) 2,49-2,68 (m, 1 H) 1,48 (dd, $J=14,5$, 2,1 Гц, 6 H) 1,03 (br d, $J=6,0$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,32 (br d, $J=9,5$ Гц, 1 F) -114,02 - -113,78 (m, 1 F). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,41-7,50 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22-7,30 (m, 1 H) 6,53-6,75 (m, 3 H) 6,42 (dd,
8-3-1	561,2	
8-3-2	561,2	
8-4	576	

		$J=16,8, 1,7$ Гц, 1 H) 5,77-5,86 (m, 1 H) 3,53-5,25 (m, 6 H) 2,98-3,34 (m, 1 H) 2,16-2,49 (m, 4 H) 1,52 (br d, $J=19,5$ Гц, 3 H) 1,07-1,17 (m, 6 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -104,8 (br. s., 1 F) -104,9 (br. s., 1 F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08-10,10 (m, 1 H) 8,47-8,48 (m, 1 H) 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H) 7,04-7,25 (m, 1 H) 6,82-6,90 (m, 1 H) 6,63-6,77 (m, 2 H) 6,30-6,31 (m, 1 H) 6,16-6,21 (m, 1 H) 5,72-5,79 (m, 1 H) 3,84-4,02 (m, 6 H) 3,76-3,81 (m, 2 H), 1,54-1,55 (m, 1 H) 1,23 (s, 2H) 0,74-0,85 (m, 1 H), 0,52-0,69 (m, 1 H) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (1 H, br s) 8,10-8,13 (1 H, m) 7,49-7,56 (2 H, m) 7,35-7,43 (1 H, m) 7,22-7,30 (1 H, m) 7,10 (1 H, br s) 6,54-6,73 (3 H, m) 6,38-6,45 (1 H, m) 5,82 (1 H, dd, $J=10,57, 1,45$ Гц) 2,60-5,27 (8 H, m) 1,42-1,54 (3 H, m) 1,23 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) 1,03 (3 H, d, $J=6,84$ Гц) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (br d, $J=17,0$ Гц, 1 H), 7,86-8,11 (m, 1 H), 7,50-7,63 (m, 1 H), 7,47 (br t, $J=6,0$ Гц, 1 H), 7,36 (t, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,15-7,26 (m, 1 H), 7,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H), 6,78-6,96 (m, 1 H), 6,44-6,58 (m, 1 H), 6,11-6,29 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,68-4,98 (m, 1 H), 3,96-4,52 (m, 3 H), 3,52-3,85 (m, 2 H), 3,34-3,51 (m, 1 H), 2,95-3,26 (m, 1 H), 1,27-1,41 (m, 3 H),
8-5	546,2	
8-6	562,1	
9-1	611,0	

0,95-1,13 (m, 6 H)

9-2	531,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,91-8,08 (m, 1 H), 7,49-7,67 (m, 2 H), 7,41 (br d, J=5,8 Гц, 1 H), 7,21 (br s, 1 H), 6,76-6,98 (m, 1 H), 6,52-6,67 (m, 1 H), 6,09-6,29 (m, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 4,61-4,96 (m, 1 H), 4,23-4,48 (m, 1 H), 3,93-4,21 (m, 2 H), 3,50-3,77 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1 H), 3,23-3,28 (m, 1 H), 2,94-3,24 (m, 1 H), 1,27 (br d, J=9,3 Гц, 6 H), 1,09 (br s, 3 H)
		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88-8,01 (m, 1 H), 7,49-7,61 (m, 1 H), 7,46 (br t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=7,3 Гц, 1 H), 7,15-7,25 (m, 1 H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 6,76-6,95 (m, 1 H), 6,57 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,17-6,32 (m, 2 H), 6,11-6,16 (m, 1 H), 5,72-5,81 (m, 1 H), 5,40 (br d, J=10,8 Гц, 2 H), 4,66-4,99 (m, 1 H), 4,21-4,52 (m, 2 H), 3,94-4,20 (m, 2 H), 3,53-3,82 (m, 2 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 1,27-1,40 (m, 3 H), 0,95-1,12 (m, 6 H)
9-3	576,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,94 (br. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,68-6,93 (m, 2H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,72-4,12 (m, 8H), 2,23-2,40 (m, 1H), 1,32-1,65 (m, 2H), 0,95-1,16 (m, 3H), 0,36-0,75 (m, 3H).
9-4	593,2	

9-5	530,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ
		7,97 (s, 1 H) 7,85-7,90 (m, 2 H) 7,64-7,72 (m, 2 H) 7,10-7,18 (m, 1 H) 6,73-6,78 (m, 1 H) 6,57-6,67 (m, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 6,10-6,14 (m, 1 H) 5,66-5,72 (m, 1 H) 3,85-3,96 (m, 4 H) 3,48-3,79 (m, 2 H) 3,68-3,75 (m, 2 H)
9-6	546,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ
		9,92-10,25 (m, 1 H) 8,44-8,82 (m, 1 H) 8,27-8,40 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,27- 7,28 (m, 1 H) 7,11-7,21 (m, 1 H) 6,72-6,91 (m, 1 H) 6,48-6,71 (m, 2 H) 6,03-6,31 (m, 2 H) 5,48-5,79 (m, 1 H) 3,57 4,16 (m, 8 H) 1,36-1,70 (m, 1 H) 0,21-0,92 (m, 4 H)
9-7	561,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,44-
		8,56 (m, 1 H) 8,41-8,44 (m, 1 H) 8,00-8,03 (m, 1 H) 7,35-7,37 (m, 1 H) 7,14-7,23 (m, 1 H) 6,75-6,83 (m, 1 H), 6,56-6,66 (m, 2 H) 6,40-6,46 (m, 1 H) 6,25-6,31 (m, 1 H) 5,75-5,82 (m, 1 H) 4,42-4,67 (m, 2 H) 3,59-3,89 (m, 2 H) 1,57-1,70 (m, 1 H) 1,45-1,52 (m, 3 H) 1,27 (s, 4H) 0,80-0,88 (m, 3 H)
9-8	561,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,43-
		8,50 (m, 1 H) 8,30-8,36 (m, 1 H) 7,91-7,97 (m, 1 H) 7,25-7,32 (m, 1 H) 7,07-7,14 (m, 1 H) 6,70-6,78 (m, 1 H) 6,47-6,60 (m, 2 H) 6,33-6,41 (m, 1 H) 6,16-6,26 (m, 1 H) 5,68-5,77 (m, 1 H) 4,32-4,52 (m, 2 H) 3,50-3,81 (m, 2 H) 1,51-1,62 (m, 1 H) 1,36 -1,41 (m, 3 H) 1,19 (s, 4 H) 0,74-0,85 (m, 3 H)

9-9	581,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,48-8,57 (m, 1 H) 8,31-8,41 (m, 1 H) 8,13-8,18 (m, 1 H) 7,38-7,54 (m, 3 H) 7,28-7,40 (m, 1 H) 6,82-6,95 (m, 1 H) 6,45 -6,50 (m, 1 H) 6,28-6,38 (m, 1 H) 5,81-5,90 (m, 1 H) 4,47-4,63 (m, 2 H) 4,07-4,25 (m, 1 H) 3,63-3,94 (m, 2 H) 2,13-2,21 (m, 3 H) 1,62-1,75 (m, 1 H) 1,51-1,57 (m, 3 H) 1,27-1,37 (m, 3 H) 0,86-0,95 (m, 3 H)
		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,01 (br d, J=18,0 Гц, 1 H), 7,71 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,50-7,58 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,35 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 7,09-7,27 (m, 2 H), 6,78-6,97 (m, 1 H), 6,14-6,29 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,70-4,98 (m, 1 H), 3,98-4,54 (m, 3 H), 3,39-3,85 (m, 2 H), 2,91-3,29 (m, 1 H), 1,27-1,41 (m, 3 H), 1,10 (br t, J=6,2 Гц, 3 H), 0,94-1,07 (m, 3 H)
9-10	597,2	
9-11	561,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99 (br d, J=16,6 Гц, 1 H), 7,49-7,68 (m, 2 H), 7,29-7,48 (m, 4 H), 7,10-7,26 (m, 2 H), 6,76-6,96 (m, 1 H), 6,12-6,31 (m, 2 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 4,68-4,97 (m, 1 H), 3,95-4,51 (m, 3 H), 3,44-3,85 (m, 2 H), 2,92-3,26 (m, 2 H), 1,27-1,41 (m, 3 H), 1,06-1,17 (m, 3 H), 0,92-1,06 (m, 3 H)
		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 1 H) 8,08 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,51-7,59 (m, 1 H) 7,34-7,44 (m, 3 H) 7,21 (td, J=7,7, 0,8 Гц, 1 H) 6,85 (d, J=8,5 Гц, 1 H) 6,56-6,75 (m, 1 H) 6,45 (dd,
9-12	583	

		$J=16,8$, 1,7 Гц, 1 H) 5,81-5,90 (m, 1 H) 4,33-5,25 (m, 3 H) 3,82-4,01 (m, 1 H) 3,05-3,71 (m, 3 H) 2,40-2,58 (m, 2 H) 2,20-2,37 (m, 2 H) 1,57 (br d, $J=18,0$ Гц, 3 H) 1,10 (td, $J=7,6$, 0,8 Гц, 6 H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (0,5 H, s) 7,92 (0,5 H, s) 7,69-7,74 (1 H, m) 7,18-7,51 (7 H, m) 7,11-7,16 (1 H, m) 6,88 (1 H, dd, $J=25,82$, 2,54 Гц) 6,59-6,68 (2 H, m) 6,42 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,76 Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,56 Гц) 3,81-4,11 (8 H, m) 2,65-2,74 (1 H, m) 1,25 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,22 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 1,13 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц) 0,98 (1,5 H, d, $J=6,85$ Гц)
9-13	579,2	
9-14	540,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (0,6 H, br s) 10,12 (0,4 H, br s) 8,29-8,35 (1 H, m) 7,28-7,38 (1 H, m) 6,73-6,85 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, $J=16,59$, 2,28 Гц) 5,74 (1 H, dd, $J=10,37$, 2,28 Гц) 5,30-5,38 (0,6 H, m) 5,00-5,06 (0,4 H, m) 3,61-3,96 (8 H, m) 2,90-3,06 (1 H, m) 1,69-1,83 (1 H, m) 1,15-1,52 (6 H, m) 0,69-1,04 (6 H, m)
10-1	503,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15 (1 H, br s) 8,33 (1 H, s) 7,36-7,45 (2 H, m) 7,24-7,36 (4 H, m) 6,90 (1 H, dd, $J=16,63$, 10,37 Гц) 6,70-6,80 (2 H, m) 6,18 (1 H, dd, $J=16,73$, 2,25 Гц) 5,75 (1 H, dd, $J=10,56$, 2,15 Гц) 3,83-3,97 (4 H, m) 3,47-3,62 (4 H, m) 1,98-2,06 (3 H, m)

10-2	519,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,57-6,69 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 4H), 3,49-3,71 (m, 7H), 2,52-2,66 (m, 1H). ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,35 (1 H, s) 7,38-7,42 (1 H, m) 7,37 (1 H, s) 7,31-7,36 (2 H, m) 7,21 (1 H, td, J=8,31, 6,85 Гц) 6,83 (1 H, dd, J=16,73, 10,66 Гц) 6,69 (1 H, d, J=8,41 Гц) 6,63 (1 H, br t, J=8,80 Гц) 6,24 (1 H, dd, J=16,82, 1,96 Гц) 5,77 (1 H, dd, J=10,66, 1,86 Гц) 3,94-4,01 (4 H, m) 3,58-3,66 (4 H, m) 1,99-2,04 (3 H, m)
10-3	537,0	
10-4	531,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,34 (1 H, s) 7,44-7,51 (2 H, m) 7,34 (1 H, d, J=4,30 Гц) 7,27-7,32 (1 H, m) 7,15-7,25 (2 H, m) 6,83 (1 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,66 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,57-6,64 (1 H, m) 6,21-6,27 (1 H, m) 5,77 (1 H, dd, J=10,66, 1,86 Гц) 3,93-4,02 (4 H, m) 3,56-3,65 (4 H, m) 2,46-2,56 (1 H, m) 0,98-1,13 (6 H, m)
10-5	517,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,44 (1 H, s) 7,46-7,57 (3 H, m) 7,26-7,44 (3 H, m) 6,94 (1 H, dd, J=16,73, 10,66 Гц) 6,77 (1 H, d, J=8,22 Гц) 6,68-6,75 (1 H, m) 6,35 (1 H, dd, J=16,73, 1,86 Гц) 5,88 (1 H, dd, J=10,76, 1,96 Гц) 4,04-4,12 (4 H, m) 3,67-3,76 (4 H, m) 2,36-2,60 (2 H, m) 1,06 (3 H,

q, $J=7,63$ Гц)

10-6	504,1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 8,51 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 7,49 (1 H, br d, $J=5,09$ Гц) 7,43 (1 H, s) 7,22-7,29 (1 H, m) 6,87 (1 H, dd, $J=16,73$, 10,66 Гц) 6,72 (1 H, br d, $J=8,41$ Гц) 6,67 (1 H, br t, $J=8,71$ Гц) 6,28 (1 H, dd, $J=16,73$, 1,27 Гц) 5,79-5,84 (1 H, m) 3,98-4,06 (4 H, m) 3,64-3,73 (4 H, m) 2,19 (3 H, s)
10-7	517,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (1 H, s) 7,24-7,41 (5 H, m) 6,93 (1 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,76 (1 H, d, $J=8,41$ Гц) 6,68-6,74 (1 H, m) 6,34 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,96 Гц) 5,87 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,96 Гц) 4,05-4,11 (4 H, m) 3,68-3,76 (4 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,00 (3 H, s)
10-8	504,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (1 H, dd, $J=4,89$, 1,56 Гц) 8,43 (1 H, s) 7,87 (1 H, dd, $J=7,73$, 1,47 Гц) 7,48 (1 H, dd, $J=7,63$, 5,09 Гц) 7,43 (1 H, s) 7,27 (1 H, td, $J=8,31$, 6,85 Гц) 6,89 (1 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,74 (1 H, d, $J=8,22$ Гц) 6,68 (1 H, t, $J=8,80$ Гц) 6,30 (1 H, dd, $J=16,73$, 1,86 Гц) 5,83 (1 H, dd, $J=10,66$, 1,86 Гц) 3,99-4,07 (4 H, m) 3,65-3,74 (4 H, m) 2,34 (3 H, s)
10-9	528,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,33 (1 H, s) 7,75 (1 H, s) 7,52-7,56 (1 H, m) 7,12-7,28 (4 H, m) 6,82 (1 H, dd,

		$J=16,73, 10,66 \text{ Гц}$ 6,64 (1 H, d, $J=8,41 \text{ Гц}$ 6,55-6,61 (1 H, m) 6,24 (1 H, dd, $J=16,82, 1,96 \text{ Гц}$ 6,14 (1 H, dd, $J=3,33, 0,78 \text{ Гц}$ 5,77 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96 \text{ Гц}$ 3,91-4,01 (4 H, m) 3,55-3,63 (4 H, m) $^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4)$ δ 8,52 (1 H, s) 7,55-7,63 (2 H, m) 7,44-7,51 (2 H, m) 7,35-7,43 (1 H, m) 7,24 (1 H, t, $J=7,04 \text{ Гц}$ 7,02 (1 H, dd, $J=16,73,$ 10,66 Гц) 6,83-6,90 (1 H, m) 6,76- 6,83 (1 H, m) 6,43 (1 H, dd, $J=16,73,$ 1,66 Гц) 5,97 (1 H, dd, $J=10,66, 1,66$ Гц) 4,13-4,19 (4 H, m) 3,76-3,82 (4 H, m) 1,56-1,70 (1 H, m) 0,70-0,92 (3 H, m) 0,55-0,68 (1 H, m)
10-10	529,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4)$ δ 8,40 (1 H, s) 7,50-7,70 (4 H, m) 7,42 (1 H, s) 7,22-7,30 (1 H, m) 6,89 (1 H, dd, $J=16,73, 10,66 \text{ Гц}$ 6,63-6,76 (2 H, m) 6,30 (1 H, dd, $J=16,73, 1,86 \text{ Гц}$ 5,83 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96 \text{ Гц}$ 3,98-4,10 (4 H, m) 3,62-3,76 (4 H, m)
10-11	523,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-}d_4)$ δ 8,45 (1 H, s) 7,63-7,67 (1 H, m) 7,51-7,54 (1 H, m) 7,44-7,48 (1 H, m) 7,34-7,37 (1 H, m) 7,21 (1 H, td, $J=8,22, 6,85$ Гц) 6,90 (1 H, dd, $J=16,73, 10,66 \text{ Гц}$) 6,58-6,72 (2 H, m) 6,31 (1 H, dd, $J=16,82, 1,96 \text{ Гц}$ 5,84 (1 H, dd, $J=10,56, 1,96 \text{ Гц}$ 4,03-4,08 (4 H, m) 3,69-3,75 (4 H, m) 2,22 (1,25 H, s) 2,20 (1,75 H, s)
10-12	543,1	

10-13	447,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,26 (1 H, br s) 8,31 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,31-7,40 (1 H, m) 6,78-6,92 (3 H, m) 6,17 (1 H, dd, J=16,63, 2,35 Гц) 5,74 (1 H, dd, J=10,37, 2,35 Гц) 3,79-3,92 (4 H, m) 3,46-3,55 (4 H, m) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,28 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,35-7,49 (4 H, m) 7,25-7,31 (2 H, m) 7,11 (1 H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, J=16,79, 10,57 Гц) 6,54 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,87 Гц) 5,81 (1 H, dd, J=10,57, 1,66 Гц) 3,83-4,07 (8 H, m) 2,74 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,23 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,04 (3 H, d, J=6,84 Гц)
11-1-1	567,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,37 (1 H, br s) 7,94 (1 H, s) 7,34-7,50 (4 H, m) 7,21-7,31 (2 H, m) 7,13 (1 H, d, J=7,67 Гц) 6,64 (1 H, dd, J=16,90, 10,68 Гц) 6,55 (1 H, s) 6,41 (1 H, dd, J=16,79, 1,66 Гц) 5,81 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 3,83-4,08 (8 H, m) 2,70 (1 H, spt, J=6,84 Гц) 2,13 (3 H, s) 1,22 (3 H, d, J=6,84 Гц) 1,03 (3 H, d, J=6,84 Гц). MS (ESI, +ve) масса/заряд: 567,2 [M+H] ⁺ .
11-1-2	567,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,12-8,21 (m, 1H), 7,30-7,56 (m, 6H), 7,21 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,80-6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 5,79-5,94 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 4,39-4,69 (m, 2H), 4,07-4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21-3,51 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,54 (br d, J=6,0 Гц, 3H), 1,23 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H)
11-2-1	581,3	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,81-6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, J=1,35, 10,68 Гц, 1H), 5,02-5,12 (m, 1H), 4,42-4,69 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,65-3,93 (m, 2H), 3,21-3,47 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H)
11-2-2	581,2	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,81-6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, J=1,35, 10,68 Гц, 1H), 5,02-5,12 (m, 1H), 4,42-4,69 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,65-3,93 (m, 2H), 3,21-3,47 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H)

Таблица 13
Аналитические данные для отдельных процедур

LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) масса/заряд		ЯМР	
Прим. №			
12	453,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). масса/заряд (ESI) M ⁺ H: 453,2.	
13	504,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H). ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H).	
14	481,2.	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H).	
15	496,2	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H).	
16	505,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).	
17-1	539,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).	
17-2	525,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,62-	

		6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, $J=4,1$ Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,14 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H).
18-1	512,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H).
18-2	560,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,98 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H).
18-3	498,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=16,6, 10,6$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).
19-1	486,0	
		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H),
19-2	472,0	

		6,18 (dd, $J=16,7$, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,4$, 2,4 Гц, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).
19-3	472,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, $J=16,7$, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).
20	512	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,93 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,53 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,42 (t, $J=8,0$ Гц, 2H). ^{19}F NMR (377 МГц, DMSO- d_6) δ -123,8 (s, 1F).
21	469	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 8,81 (dd, $J=4,2$, 1,3 Гц, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,4$, 4,3 Гц, 1 H) 6,56-6,66 (m, 1 H) 6,40 (dd, $J=16,8$, 1,6 Гц, 1 H) 5,78-5,87 (m, 1 H) 4,01 (br. s, 2 H) 3,89 (br. s, 2 H) 3,50-3,60 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl $_3$) δ -121,33 (s, 1 F).
22	512,0	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,14-3,28 (m, 1 H) 3,52-3,87 (m, 3 H) 4,15-5,03 (m, 2 H) 5,15-5,23 (m, 1 H) 5,77-5,83 (m, 1 H) 6,13-6,24 (m, 1 H) 6,86 (br. s, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,38-7,49 (m, 1 H) 7,76-7,84 (m, 1 H) 8,07-8,13 (m, 1 H) 9,98 (br.

		s, 1 H) 13,42 (br. s, 1 H).
23	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,92-13,19 (1 H, m), 8,02-8,21 (1 H, m), 7,47-7,60 (2 H, m), 7,02-7,09 (1 H, m), 6,80-6,93 (1 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m), 5,71-5,82 (1 H, m), 3,80-3,96 (4 H, m), 3,60-3,72 (4 H, m), 1,55-1,74 (1 H, m), 0,72-0,79 (2 H, m), 0,58-0,71 (2 H, m).
24	482,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
25	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, J=10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,2 (dd, J=1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,70 (dd, J=1,5, 10,8 Гц, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H).
26	468,0	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, J=7,6 Гц, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, J=1,8, 16,6 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=1,8, 10,6 Гц, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H).
27	512,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,51 (0,6 H, br s) 8,98 (0,4 H, br s) 7,63 (0,4 H, s) 7,58 (0,6 H, s) 7,35-7,43 (2 H, m)

		7,10-7,26 (3 H, m) 6,78 (1 H, dd, $J=16,63$, 8,22 Гц) 6,59-6,71 (2 H, m) 6,36 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,57 Гц) 5,78 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,37 Гц) 4,10-4,38 (4 H, m) 3,80-4,03 (4 H, m) 2,60-2,72 (1 H, m) 2,61 (1,2 H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91-1,08 (6 H, m)
28	517,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,27 (1 H, s) 8,15 (0,33 H, s) 8,10 (0,67 H, s) 7,19-7,31 (5 H, m) 7,10-7,16 (1 H, m) 6,86 (1 H, dd, $J=16,73$, 10,66 Гц) 6,62-6,78 (2 H, m) 6,27 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,96 Гц) 5,80 (1 H, dd, $J=10,66$, 1,86 Гц) 4,94-5,01 (1 H, m) 3,93-4,03 (4 H, m) 3,49-3,60 (4 H, m) 1,81 (3 H, d, $J=7,04$ Гц)
29	521,1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,32 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,26-7,34 (3 H, m) 6,98 (2 H, t, $J=8,71$ Гц) 6,69-6,91 (3 H, m) 6,28 (1 H, dd, $J=16,92$, 1,86 Гц) 5,82 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 4,54-4,65 (2 H, m) 3,99 (4 H, m) 3,58 (4 H, m)
30	489,0	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,21 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,62-7,69 (2 H, m) 7,45-7,51 (3 H, m) 7,24-7,32 (1 H, m) 6,81-6,90 (1 H, m) 6,75 (1 H, t, $J=8,41$ Гц) 6,65 (1 H, dd, $J=16,82$, 10,56 Гц) 6,38 (1 H, dd, $J=16,82$, 1,76 Гц) 5,79 (1 H, dd, $J=10,56$, 1,76 Гц) 3,86-4,02 (4 H, m) 3,57-3,76 (4 H, m)
31	489,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,68-7,73 (2 H, m) 7,53-7,58 (3 H, m) 7,30 (1 H, br td,

		$J=8,22, 6,65$ Гц) $6,88$ (1 H, d, $J=8,22$ Гц) $6,78$ (1 H, t, $J=8,61$ Гц) $6,57$ (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) $6,28$ (1 H, dd, $J=16,73, 1,66$ Гц) $5,71$ (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) $3,78-3,89$ (4 H, m) $3,51-3,73$ (4 H, m)
32	443,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ $8,23$ (1 H, s) $8,11$ (1 H, s) $7,32$ (1 H, td, $J=8,31, 6,46$ Гц) $6,88$ (1 H, d, $J=8,22$ Гц) $6,77-6,83$ (1 H, m) $6,65$ (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) $6,37$ (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) $5,79$ (1 H, dd, $J=10,47, 1,86$ Гц) $4,18$ (3 H, s) $3,79-4,05$ (4 H, m) $3,34-3,54$ (4 H, m)
33	443,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ $8,32$ (1 H, s) $8,01$ (1 H, s) $7,32$ (1 H, td, $J=8,27, 6,55$ Гц) $6,89$ (1 H, d, $J=8,22$ Гц) $6,77-6,83$ (1 H, m) $6,60$ (1 H, dd, $J=17,02, 10,56$ Гц) $6,30$ (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) $5,75$ (1 H, dd, $J=10,56, 1,76$ Гц) $4,22$ (3 H, s) $3,67-3,98$ (4 H, m) $3,25-3,55$ (4 H, m)
34	427,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm $8,13$ (1 H, s) $8,12$ (1 H, s) $7,28-7,36$ (4 H, m) $7,20-7,26$ (1 H, m) $6,65$ (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) $6,37$ (1 H, dd, $J=16,82, 1,57$ Гц) $5,78$ (1 H, dd, $J=10,56, 1,56$ Гц) $4,61$ (2 H, s) $3,83-4,01$ (4 H, m) $3,48-3,62$ (4 H, m).
35	503,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ $8,13$ (1 H, s) $8,11$ (1 H, s) $7,12-7,37$ (6 H, m) $6,91$ (1 H, d, $J=8,22$ Гц) $6,77$ (1 H, t, $J=8,61$ Гц) $6,64$ (1 H, dd, $J=16,82, 10,56$ Гц) $6,37$ (1 H, dd, $J=16,82, 1,76$ Гц) $5,79$ (1 H, dd, $J=10,56, 1,96$

Гц) 4,55 (2 H, s) 3,34-4,01 (8 H, m)

36	503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,12 (1 H, s) 8,05 (1 H, s) 7,26-7,36 (5 H, m) 7,19-7,24 (1 H, m) 6,93 (1 H, d, J=8,41 Гц) 6,76 (1 H, t, J=8,31 Гц) 6,58 (1 H, dd, J=16,82, 10,76 Гц) 6,28 (1 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,75 (1 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,54 (2 H, s) 3,32-3,93 (8 H, m) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,23 (0,6 H, s) 8,22 (0,4 H, s) 8,02 (0,4 H, s) 8,00 (0,6 H, s) 7,19-7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,60 (0,6 H, dd, J=16,82, 10,56 Гц) 6,38 (0,4 H, dd, J=16,63, 1,76 Гц) 6,32 (0,6 H, dd, J=16,82, 1,76 Гц) 5,79 (0,4 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 5,73 (0,6 H, dd, J=10,56, 1,76 Гц) 4,67 (1,2 H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74-4,06 (4 H, m) 3,46-3,70 (4 H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2 H, s) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,04 (1 H, s) 7,26-7,33 (1 H, m) 6,82 (1 H, d, J=8,29 Гц) 6,71 (1 H, t, J=8,91 Гц) 6,51 (1 H, dd, J=16,79, 10,57 Гц) 6,30 (1 H, dd, J=16,79, 1,45 Гц) 5,72 (1 H, dd, J=10,47, 1,55 Гц) 4,15 (2 H, br d, J=6,43 Гц) 3,69-3,90 (8 H, m) 1,14-1,27 (4 H, m) 0,73-0,88 (1 H, m)
37	523	
38	483,3	

Данные биологических анализов

Анализ обмена связанных нуклеотидов. Очищенный GDP-связанный белок KRAS (аминокислоты 1-169), содержащий аминокислотные замены как G12C, так и C118A, а также N-концевую метку His, предварительно инкубировали с соединением с подбором дозозависимого эффекта в течение 2 ч в аналитическом буфере (25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂ и 0,01% Triton X-100). После предварительного инкубирования с соединением очищенный белок SOS (аминокислоты 564-1049) и GTP (Roche 10106399001) добавляли в аналитические лунки и инкубировали в течение дополнительного часа. Для определения степени ингибирования SOS-опосредованного нуклеотидного обмена в аналитические лунки добавляли очищенный GST-меченный cRAF (аминокислоты 1-149), акцепторные гранулы с никелевым хелатом AlphaLISA (PerkinElmer AL108R) и донорные гранулы с глутатионом AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) и инкубировали в течение 10 мин. Затем аналитические планшеты считывали на считывающем устройстве PerkinElmer Envision Multilabel Reader с применением технологии AlphaScreen® и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC₅₀.

Анализ в отношении фосфо-ERK1/2 с использованием MSD. Клетки MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) и A549 (ATCC® CCL-185™) культивировали в среде RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093), содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (ThermoFisher Scientific 16000044) и 1x пенициллин-стрептомицин-глутамин (ThermoFisher Scientific 10378016). За 16 ч до обработки соединением клетки MIA PaCa-2 или A549 высевали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток при плотности 25000 клеток/лунка и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Соединение при подборе дозозависимого эффекта разбавляли в среде для роста, добавляли в соответствующие лунки планшета для культивирования клеток и затем инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 ч. После обработки соединением клетки стимулировали с помощью 10 нг/мл EGF (Roche 11376454001) в течение 10 мин, промывали с помощью ледяного забуференного фосфатом солевого раствора Дульбекко, не содержащего Ca²⁺ или Mg²⁺ (ThermoFisher Scientific 14190144), и затем лизировали в RIPA-буфере (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1% Igepal, 0,5% додецилсульфат натрия, 150 mM NaCl и 0,5% дезоксихолат натрия), содержащем ингибиторы протеаз (Roche 4693132001) и ингибиторы фосфатаз (Roche 4906837001). Клеточные лизаты хранили замороженными при -80°C в течение ночи. Фосфорилирование ERK1/2 в обработанных соединением лизатах ана-

лизируют с применением наборов Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysate (Meso Scale Discovery K151DWD) в соответствии с протоколом изготовителя. Аналитические планшеты считывали на Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 и данные анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC_{50} .

Таблица 15
Биохимическая и клеточная активность соединений

№ прим.	IC_{50} (мкМ) для	IC_{50} для p-ERK	IC_{50} для p-ERK
	связанного обмена	(MIA PaCa-2, мкМ)	(A549, мкМ)
1-1	0,355	2,55	>33,3
1-2	2,38	6,08	>100
1-3	0,610	3,84	>100
1-4	>10	>100	>100
1-5	6,66	—	—
1-6	2,88	36,2	>100
1-7	0,209	1,86	>100
1-8	0,894	6,07	>100
1-9	5,92	—	—
1-10	0,381	1,09	11,1
1-11	0,695	8,2	>100
1-12	11,8	—	—
1-13	>10	—	—
1-14	1,78	5,03	>100
1-15	0,562	4,7	>100
1-16	0,492	4,83	>100
1-17	63,5	—	—
1-18	0,370	0,559	>33,3
1-19	0,297	1,33	>100
1-19-1	0,115	0,368	>100
1-19-2	5,10	>100	>100
1-20	0,683	4,99	>100
1-21	1,30	4,89	>100

041747

1-22	>250	-	-
1-23	>250	-	-
1-28	2,20	-	>100
2-1	0,341	1,89	3,7
2-2	12,7	-	-
2-3	4,05	6,53	>100
2-4	>250	-	--
2-5	0,684	5,46	3,7
2-5-1	0,308	1,14	>100
2-5-2	1,35	7,48	3,7
2-6	1,59	2,97	3,7
2-6-1	13,0	-	-
2-6-2	1,25	1,29	3,7
2-7	1,08	3,87	>33,3
2-8	0,361	0,258	>100
2-9	0,301	0,747	>100
2-10	1,73	3,07	>100
3-1	0,266	3,23	>100
3-1-1	3,00	>100	>100
3-1-2	0,302	2,35	>100
3-2	>250	-	-
3-3	11,3	-	-
3-4	>250	-	-
3-5	0,693	5,26	3,7
3-6	1,05	11,8	>100
3-7	6,98	-	-
3-8	1,07	7,05	>100
3-9	3,37	9,25	>33,3
3-10	4,74	66,4	11,1
3-11	0,457	3,06	11,1
3-12	2,56	7,66	>100
3-13	6,49	-	-
3-14	5,64	-	-
3-15	4,03	20,1	>100
3-16	2,60	21,3	>100

041747

3-17	5,48	-	-
3-18	2,60	>100	>100
3-19	0,954	2,03	>33,3
3-20	2,99	9,65	>100
3-21	32,0	-	-
3-22	0,249	1,12	>33,3
3-23	4,65	13,6	>100
3-24	9,07	23,7	>100
3-25	>250	-	-
4-1	0,529	2,34	>100
4-2	>250	-	-
4-3	>250	-	-
4-4	>250	-	-
4-5	>250	-	-
4-6	0,630	10,3	>100
4-7	125	-	-
4-8	177	-	-
4-9	>250	-	-
5-1	0,875	2,86	>100
5-2	14,2	-	-
5-3	14,2	-	-
5-4	0,610	3,25	>100
5-5	0,341	2,53	>100
5-6	0,883	5,9	>100
5-7	0,815	3,79	>100
5-8	0,433	1,2	>33,3
5-9	0,139	0,822	>100
6-1	0,537	1,3	3,7
6-2	5,31	-	-
7-1	0,299	0,43	>100
7-2	0,180	0,222	>100
7-3	1,73	5,83	>100
8-1	0,542	0,211	62,3
8-1-1	0,172	0,046	69,8
8-1-2	0,322	0,811	>100

041747

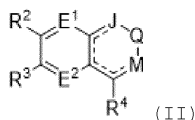
8-2	0,152	0,050	>100
8-3	0,283	0,061	>100
8-3-1	0,282	0,408	>100
8-3-2	0,340	0,028	>100
8-4	0,095	0,017	>33,3
8-5	0,400	2,41	>100
8-6	0,100	0,012	69,9
8-6-2	0,185	0,128	>100
8-6-1	0,066	0,01	>33,3
9-1	0,155	0,052	57,4
9-2	0,289	1,11	74,4
9-3	0,113	0,035	66,1
9-4	0,198	0,023	13
9-5	1,33	3,92	>100
9-6	0,237	3,51	>100
9-7-2	-	0,232	62,0
9-7-1	-	0,023	14,9
9-9	0,147	0,136	65,6
9-10	0,101	0,117	66,5
9-11	0,093	0,147	64
9-12	1,32	1,29	>100
9-13	0,306	0,078	12,8
9-14	0,129	0,344	>100
10-1	24,5	-	-
10-2	1,93	36,1	>100
10-3	1,10	9,33	>100
10-4	0,235	3,47	>100
10-5	0,297	3,41	>100
10-6	1,20	6,07	>100
10-7	0,533	9,2	>100
10-8	1,34	12,9	>100
10-9	1,68	33,6	>100
10-10	0,359	6,85	>100
10-11	0,516	14,7	>100
10-12	0,912	22,6	>100
10-13	15,1	-	-
11-1-1	0,231	0,247	42,9
11-1-2	0,151	0,016	21,7
11-2-1	0,219	0,054	10
11-2-2	0,256	0,006	26,4
12	3,34	25,9	>100
13	5,20	>100	>100
14	2,69	-	-
15	2,56	-	-
16	2,93	8,62	33,3
17-1	20,6	-	-
17-2	1,02	2,6	49,1
18-1	23,0	-	-
18-2	0,760	>100	>100

18-3	24,6	—	—
19-1	15,2	—	—
19-2	1,62	4,69	3,7
19-3	115	—	—
20	78,8	—	—
21	9,41	—	—
22	0,927	56,1	>100
23	3,29	3,21	>33,3
24	6,20	—	—
25	0,251	0,786	>100
26	3,90	30,3	>100
27	1,28	12,8	>33,3
28	8,17	—	—
29	3,76	>100	>100
30	7,51	58	>100
31	123	—	—
32	28,6	—	—
33	103	—	—
34	34,2	—	—
35	8,01	79,7	>100
36	39,8	—	—
37	9,07	14,7	>100
38	0,484	1,39	>33,3

Настоящее изобретение описано с использованием предпочтительных вариантов осуществления. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Понятно, что, учитывая описание вариантов осуществления настоящего изобретения, приведенных в данном документе, специалист в данной области может выполнить различные модификации. Такие модификации охватываются формулой изобретения, приведенной ниже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II)



где E¹ представляет собой N или CR¹;

E² представляет собой CR¹;

J представляет собой NR¹⁰;

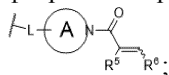
M представляет собой N;

— представляет собой одинарную или двойную связь для обеспечения для каждого атома своей обычной валентности;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил, где указанный фенил, нафтил, индазолил или бензотриазолил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, гидрокси, amino и метила;

R³ представляет собой фтор или хлор;



R⁴ представляет собой

кольцо A представляет собой пиперазиновое кольцо, где кольцо A необязательно замещено одной-тремя метильными группами;

L представляет собой связь;

R⁵ и R⁶ представляют собой H;

Q представляет собой C=O;

R¹⁰ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, где указанный фенил, пиридинил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из C₁-алкила и циклопропила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где E¹ представляет собой CR¹.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где E^1 представляет собой N.
 4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой фенил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой



6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где R^3 представляет собой фтор.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где R^3 представляет собой хлор.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-7, где кольцо А необязательно замещено одним или двумя метилами.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-7, где кольцо А представляет собой



10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где R^{10} представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из метила, изопропила и циклопропила.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где R^{10} представляет собой пиримидинил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из метила, изопропила и циклопропила.

12. Соединение, где соединение представляет собой

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

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 2-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 2-м элюированием (определено согласно описанию);

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

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

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

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он, соответствующий 2-элюирующему изомеру (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

7-бром-6-хлор-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

7-(5-амино-2-хлорфенил)-6-хлор-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

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

3-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1(2H)-хиназолинил)бензонитрил;

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

6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-1-(3-циклопропил-4-пиридинил)-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 2-м элюированием (определено согласно описанию);

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

6-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

6-хлор-7-(2-хлорфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон;

7-(1H-бензотриазол-1-ил)-6-хлор-1-(2,6-диэтилфенил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он;

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

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

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

6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-4-(4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 2-м элюированием (определено согласно описанию);

6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 1-м элюированием (определено согласно описанию); или же

6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)-1-(2-(2-пропанил)фенил)-2(1H)-хиназолинон, соответствующий изомеру с 2-м элюированием (определено согласно описанию);

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп.1-12 в форме фармацевтически приемлемой соли.

14. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Способ лечения рака у субъекта, нуждающемуся в таком лечении, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13 или фармацевтической композиции по п.14.

16. Способ по п.15, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак аппендикса, колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак желудка, рак полости носа или рак желчных протоков.

17. Способ по п.16, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

18. Способ по п.16, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

19. Способ по п.16, где рак представляет собой колоректальный рак.

20. Способ по любому из пп.15-19, где рак опосредован мутацией KRAS G12C.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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