

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290377 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.16

(22) Дата подачи заявки
2020.08.03

(51) Int. Cl. C07D 498/14 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ТЕТРАЦИКЛИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201910712388.0; 201910899724.7;
201911157922.2; 202010054185.X

(32) 2019.08.02; 2019.09.23; 2019.11.22;
2020.01.17

(33) CN

(86) PCT/CN2020/106573

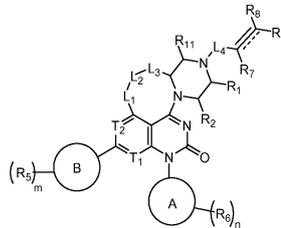
(87) WO 2021/023154 2021.02.11

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ДЖЕМИНКЕА
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД;
ЦЗЯНСИ ДЖЕМИНКЕА ГРУП КО.,
ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:
Го Шучунь, Фань Цзюнь, Лю Ян, Пэн
Цзяньбяо, Го Хайбин (CN)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Раскрыто соединение, представленное формулой (I), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль и применение соединения в качестве ингибитора KRAS.



A1

202290377

202290377

A1

ТЕТРАЦИКЛИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Описание

- [0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с:
- [0002] заявкой на выдачу патента Китая №CN201910712388.0, поданной 2 августа 2019 г.;
- [0003] заявкой на выдачу патента Китая №CN201910899724.7, поданной 23 сентября 2019 г.;
- [0004] заявкой на выдачу патента Китая №CN201911157922.2, поданной 22 ноября 2019 г.; и
- [0005] заявкой на выдачу патента Китая №CN202010054185.X, поданной 17 января 2020 г.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0006] Настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I), его оптическому изомеру и его фармацевтически приемлемой соли, и применению указанного соединения в качестве ингибитора KRAS.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0007] Рак был первой причиной смертности в Китае в течение 31 года. Среди типов опухолей рак легких представляет собой одну из наиболее распространенных опухолей, и более 80% раков легких занимает немелкоклеточный рак легких. Кроме того, распространенность рака легких высока при наличии целого ряда мутаций. Для усиления процесса научно-исследовательских работ компании фокусирование на неудовлетворенных медицинских потребностях и разработке инновационных лекарственных средств для лечения рака крайне необходимо для развития компании в долгосрочной перспективе, и имеет огромное экономическое и социальное значение.

[0008] Мутации в генах RAS обнаружены приблизительно у 30% пациентов с раком. При исследовании онкогенов, более 20 лет назад ученые обнаружили, что гены RAS представляют собой ключевые гены при раках, включая рак легких, колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

[0009] В США мутации RAS также являются наиболее распространенными мутациям при указанных трех типах раков с наибольшей смертностью (рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак легких) и встречаются у 95%, 52% и 31% пациентов с указанными

типами раков, соответственно. Мутации KRAS преобладают при раке поджелудочной железы, колоректальном раке и раке легких, мутации NRAS обычны при меланоме и остром миелоидном лейкозе, и мутации HRAS обычны при раке мочевого пузыря и раке головы и шеи.

[0010] Частота мутаций в генах KRAS в азиатской популяции составляет 10-15%. Гены KRAS мутируют при многих видах раков и представляют собой один из основных онкогенов. Мутантные по KRAS опухоли представляют собой наиболее потенциально нацеленный молекулярный подтип немелкоклеточного рака легких (NSCLC) с частотой мутации приблизительно от 15% до 25% при NSCLC. В случаях NSCLC, мутации KRAS главным образом встречаются в кодонах 12 и 13. Мутации KRAS-G12C, наиболее распространенные мутации кодонов, обнаруживаются приблизительно в 39% случаев NSCLC, мутантных по KRAS.

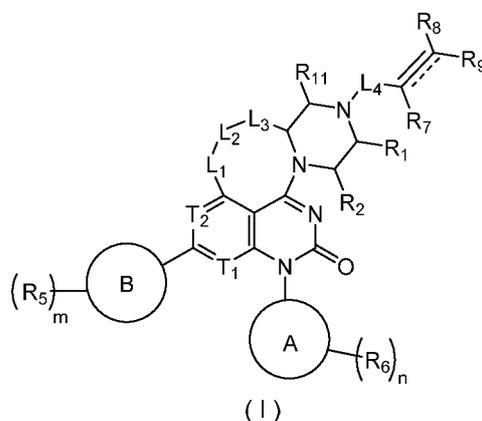
[0011] При аденокарциноме легких вероятность положительных генотипов KRAS составляет от 1/5 до 1/4, уступая лишь вероятности положительных мутаций EGFR. Отсутствие целевых ингибиторов приводит к большим сложностям как при лечении, так и при прогнозировании у пациентов с положительным по KRAS немелкоклеточным раком легких. Практические клинические рекомендации NCCN для немелкоклеточного рака легких (2013) конкретно констатируется, что: тестирование генотипов KRAS должно быть выполнено до лечения пациента с раком легких с EGFR-ТКИ, и определение необходимости применения целевых в отношении EGFR-ТКИ лекарств в качестве мер клинического лечения основывается на результатах данного тестирования. Если гены KRAS мутировали, то молекулярно нацеленные на EGFR-ТКИ способы лечения не рекомендованы для пациента.

[0012] В соответствии с базой данных лекарств Thomson Reuters Competitive Intelligence (Cortellis for CI), существуют 162 лекарственных средства, напрямую ассоциированных с генами/белками RAS (данные получены на 18 августа 2016 г.), среди которых 18 низкомолекулярных KRAS-лекарств, включая 10 ингибиторов фермента KRAS GTP, 4 ингибитора гена KRAS, 2 регулятора фермента KRAS GTP и 2 регулятора гена KRAS; на сегодняшний день, одно из указанных лекарств проходит клинические испытания. Кроме того, первый ингибитор KRAS антрохинолол, разработанный тайваньской корпорацией, вошел по II фазу клинических испытаний FDA в США, и разработанный AstraZeneca ингибитор селуметиниб, нацеленный на MEK в нисходящем сигнальном пути KRAS, также проходит II фазу клинических испытаний. Мутации KRAS представляют собой наиболее важные драйверные гены опухолей. Случаи мутаций составляют определенную долю у пациентов с раком поджелудочной железы, раком легких и колоректальным раком. На

текущий момент нет доступных специфически нацеленных лекарств, действующих на эту мишень. В этой связи, настоящий проект имеет важное значение в точки зрения медицинских исследований и клинического применения, и имеет еще большую медицинскую значимость для людей в Китае. При разработке низкомолекулярного KRAS-G12C-лекарства был в значительной степени раскрыт молекулярный механизм его действия, и в существующих условиях тестирования были верифицированы молекулярная структура и эффективность этого лекарства, демонстрируя, что оно обладает высокой активностью и применимостью в качестве лекарства.

Сущность настоящего изобретения

[0013] Настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I), его оптическому изомеру и фармацевтически приемлемой соли



[0014] где

[0015] каждый из R_1 , R_2 и R_{11} независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0016] T_1 выбран из N и $C(R_3)$;

[0017] T_2 выбран из N и $C(R_4)$;

[0018] каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{3-6} циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0019] R_5 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил-OC(=O)-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6}

алкил-OC(=O)-, C₃₋₆ циклоалкил, 3-6 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0020] R₆ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0021] кольцо A выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, 3-6 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила;

[0022] кольцо B выбрано из C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилем 5-6-членного гетероциклоалкила;

[0023] R₇ выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкиламино, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0024] каждый из R₈ и R₉ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ гетероалкил, C₁₋₆ алкиламино, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1,

2 или 3 R;  представляет собой  или , и если  представляет собой , то R₇ и R₉ отсутствуют;

[0025] L₁ выбран из одинарной связи, CH₂, , O, S, S(=O), C(=O), S(=O)₂ и N(R₁₀);

[0026] L₂ выбран из CH₂, O, S и C(=O);

[0027] L₃ выбран из одинарной связи, C(R₁₂R₁₂) и C(=O);

[0028] L₄ выбран из S(=O), S(=O)₂ и C(=O);

[0029] m выбран из 1, 2, 3 и 4;

[0030] n выбран из 1, 2, 3 и 4;

[0031] R₁₀ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

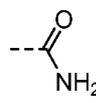
[0032] R₁₂ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me и CF₃;

[0033] R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино и 5-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

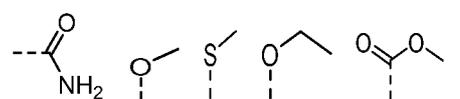
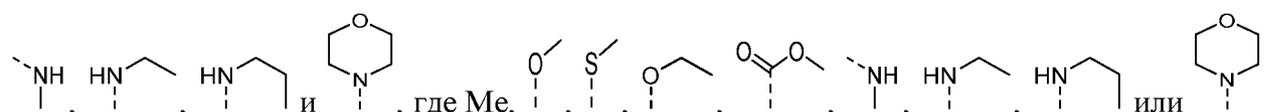
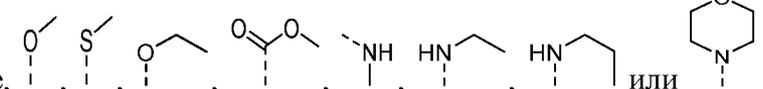
[0034] R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

[0035] 3-6 членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆ гетероциклоалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, S, C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ и N.

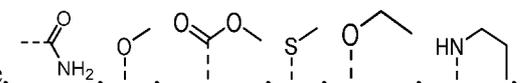
[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R

независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкиламино и 5-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкиламино или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R', и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

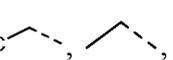
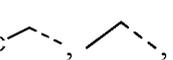
[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R

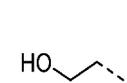
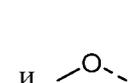
независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, , , где Me, , необязательно замещен 1, 2 или 3 R', и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R

независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, , , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, каждый из R₁, R₂ и R₁₁ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₁₋₃ алкиламино, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или C₁₋₃ алкиламино необязательно замещен 1, 2, или 3 R, и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

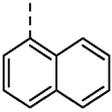
[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, каждый из R₁, R₂ и R₁₁ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, , ,

, , и , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, каждый из

R_3 и R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, , , , ,  и , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R_5 выбран

из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, , , , , ,  и , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

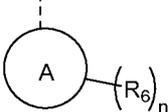
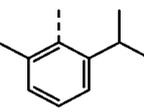
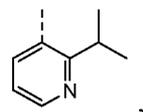
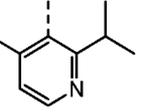
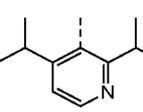
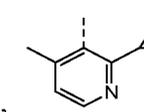
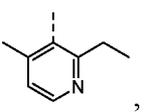
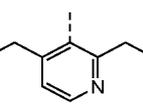
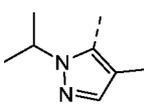
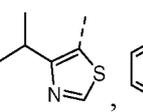
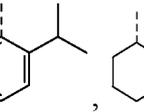
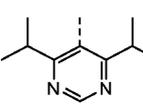
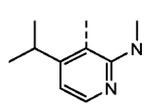
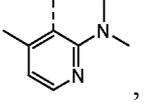
[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R_6 выбран

из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃, N(CH₃)₂, , , , , , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, кольцо А

выбрано из C₃₋₆ циклоалкил, 3-6 членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, тиенила, пиразолила, тиазолила, имидазолила, пиридила, пиримидинила, индазолила и индолила, и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

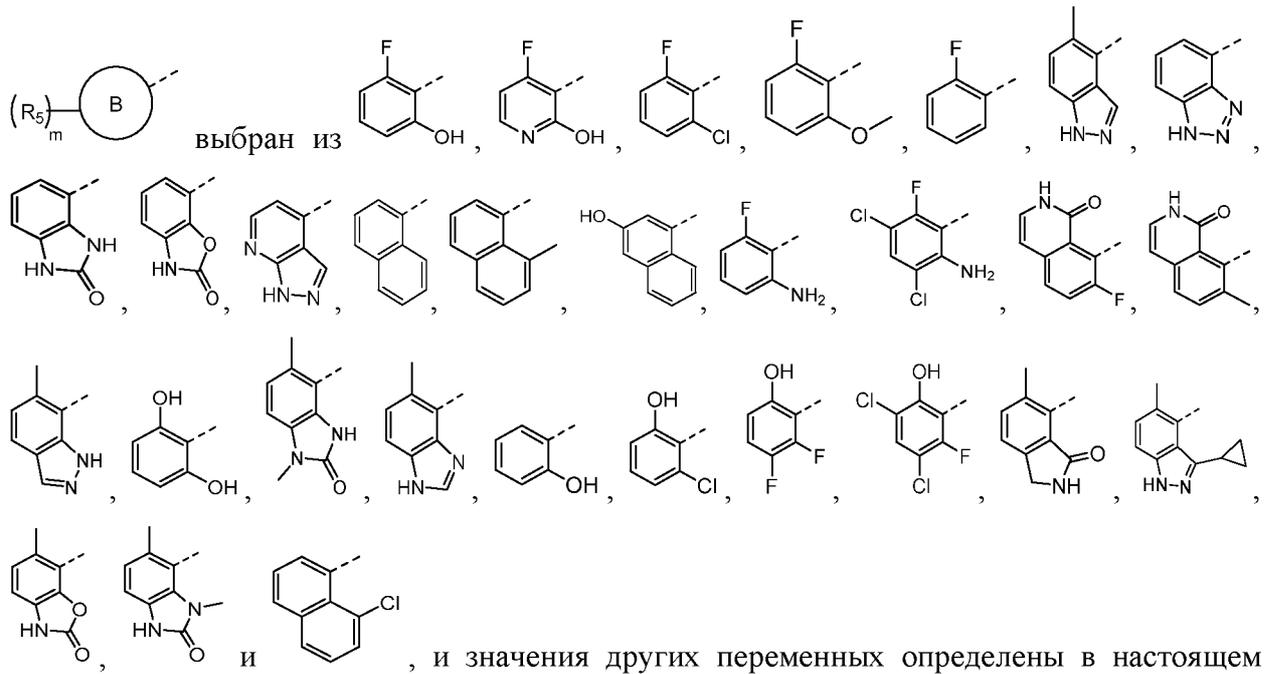
[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, фрагмент

 выбран из , , , , , , , , , , ,  и , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

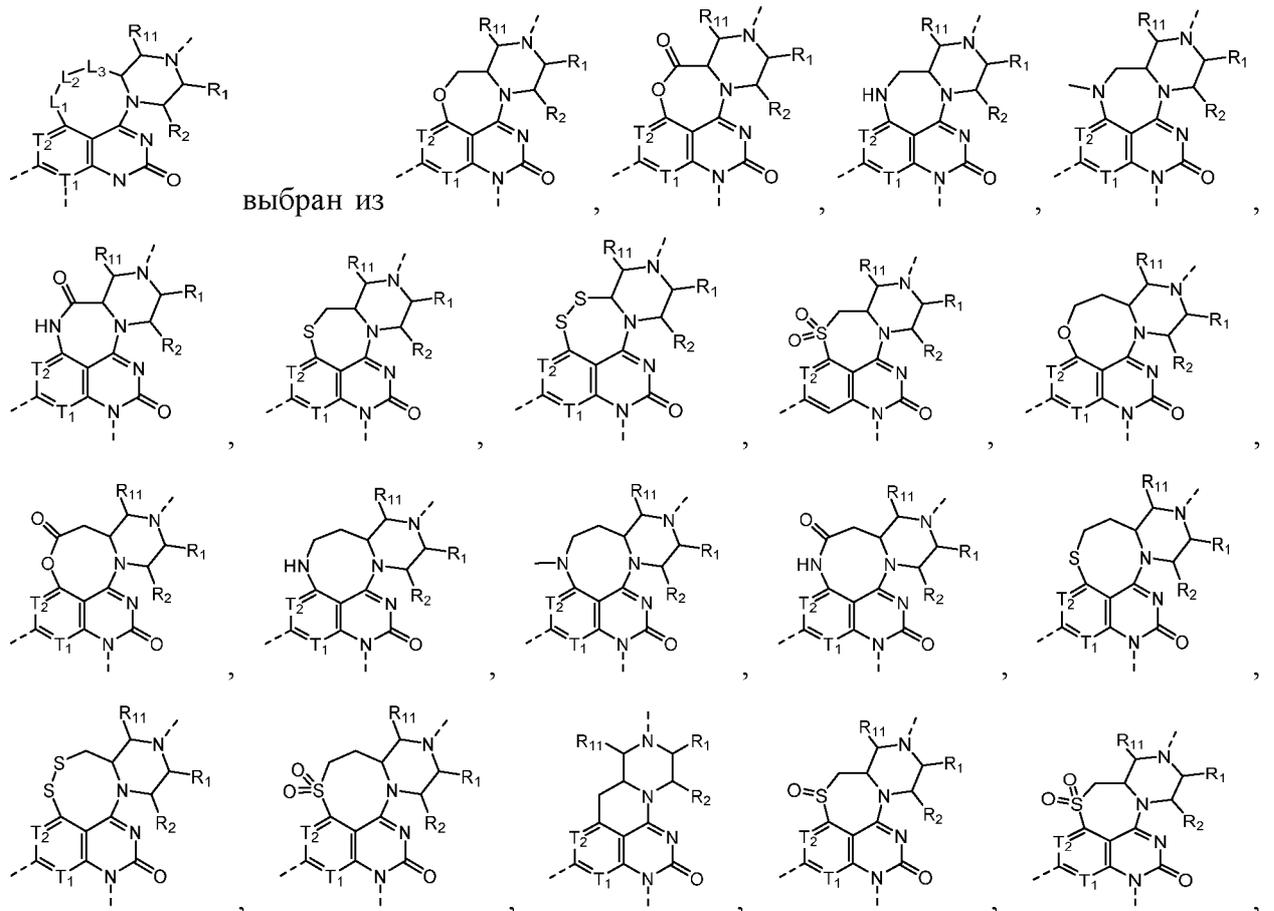
[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, кольцо В

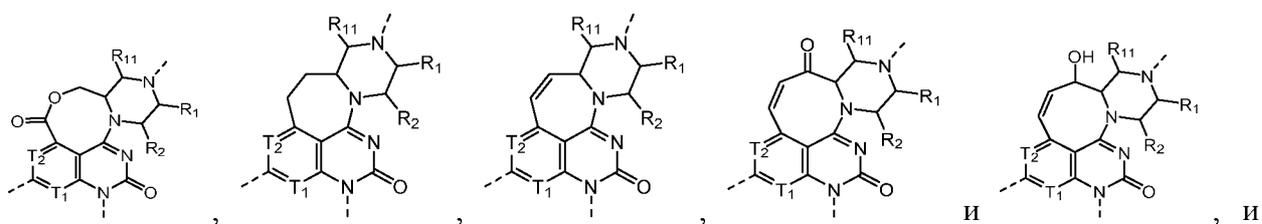
выбрано из фенила, нафтила, тиенила, пиридила, пиримидинила, индазолила, индолила, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолила, 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-онила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридила, изохинолин-1(2Н)-онила и 1Н-бензо[d]имидазолила, и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, фрагмент



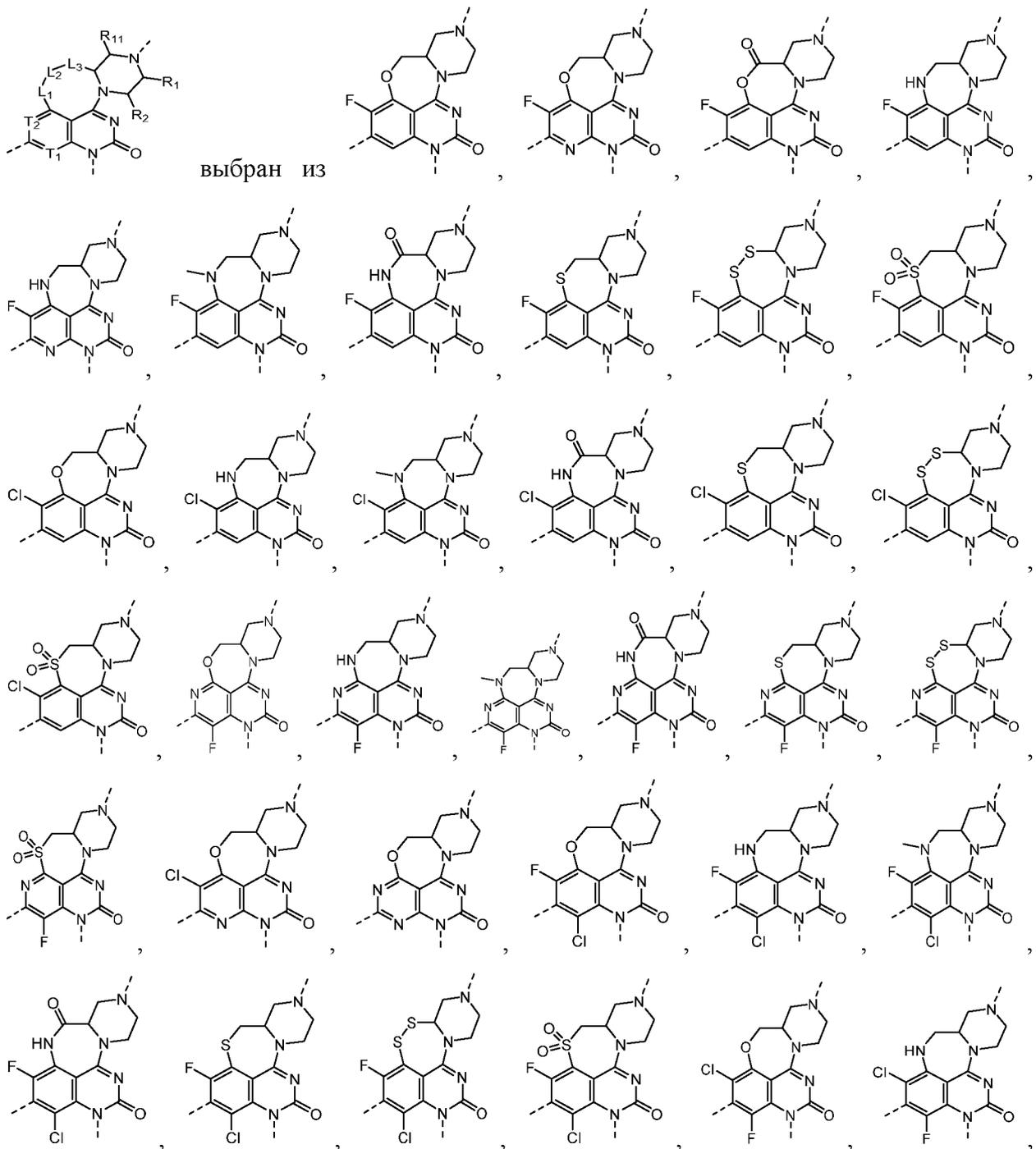
[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, фрагмент

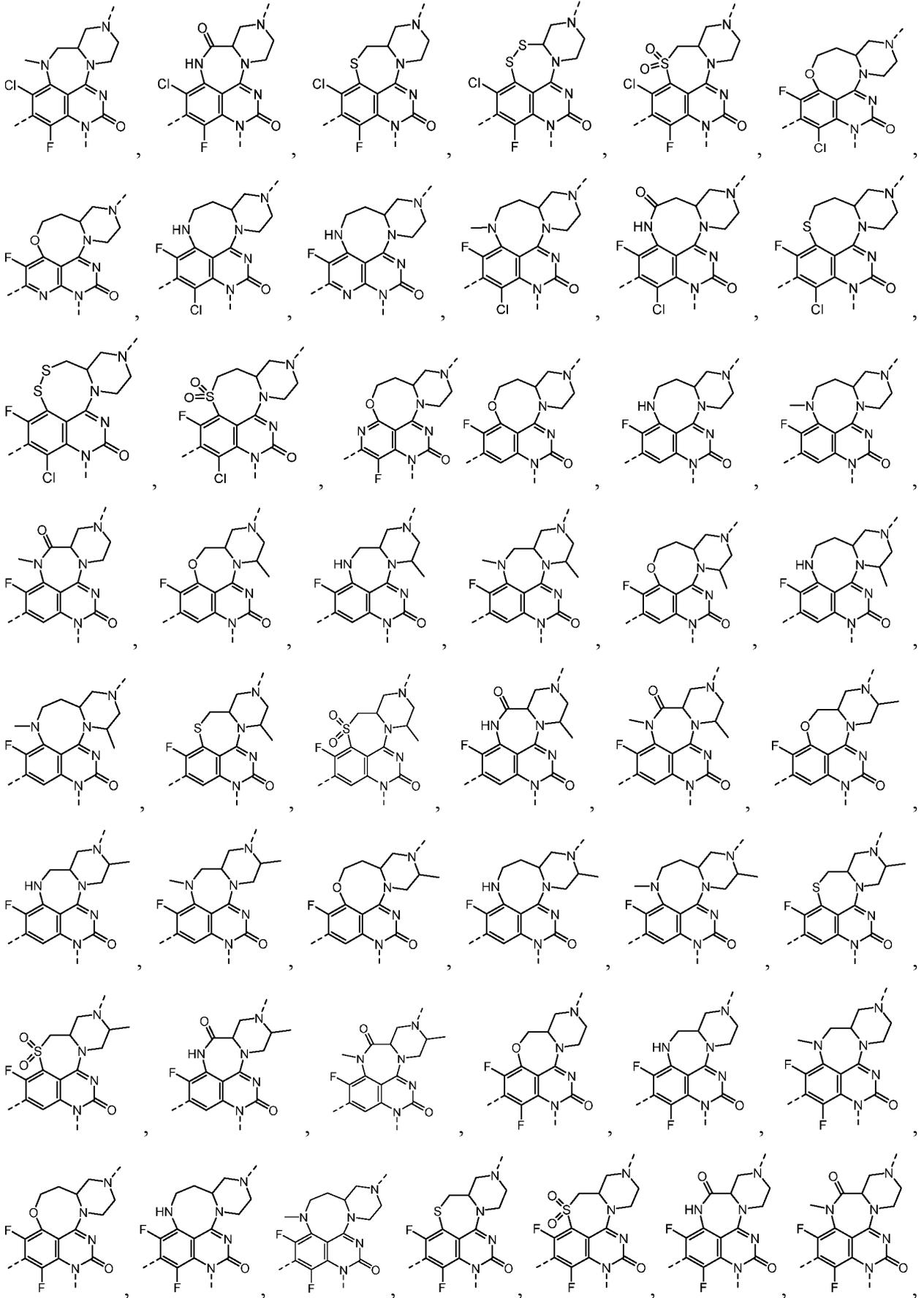


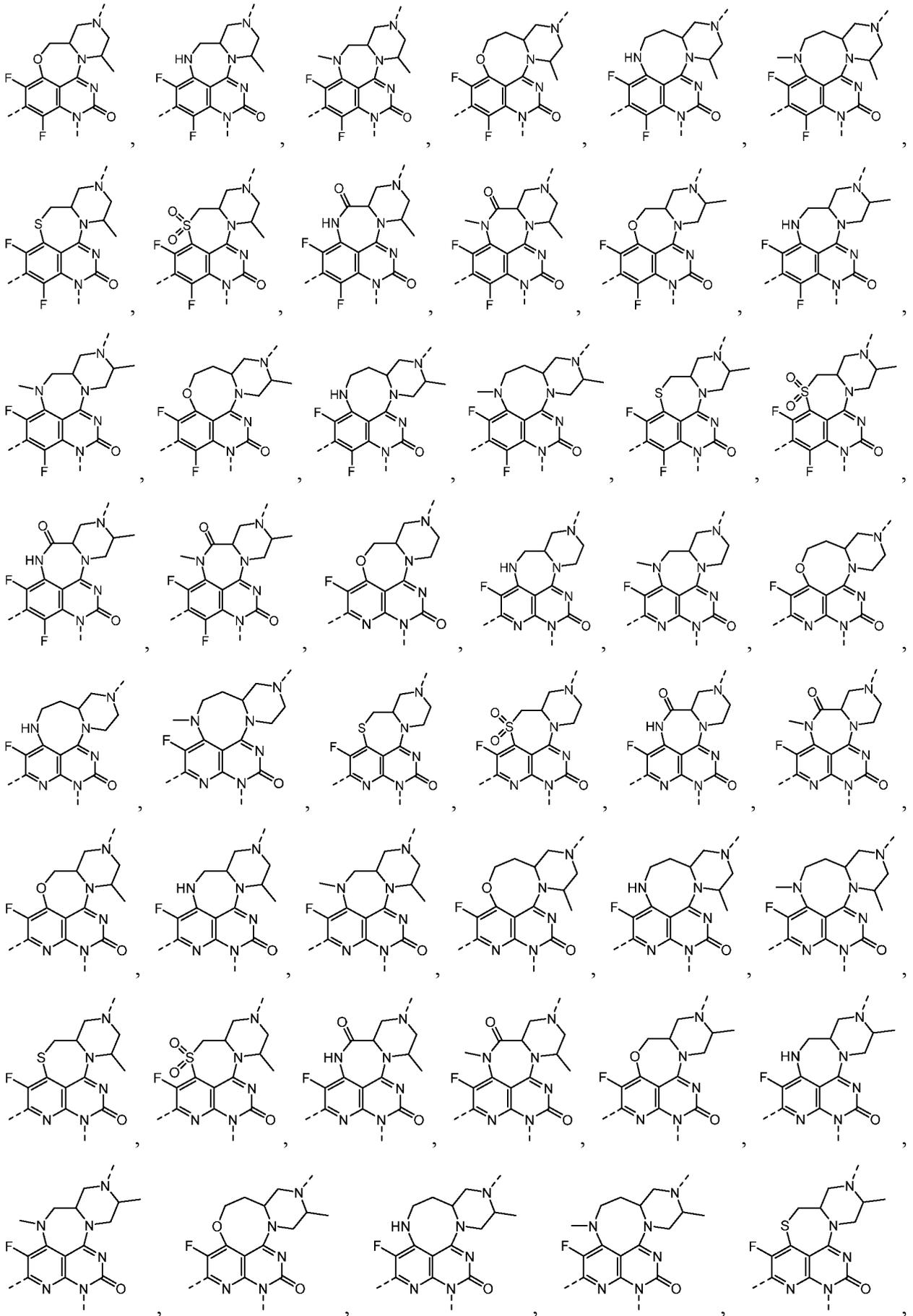


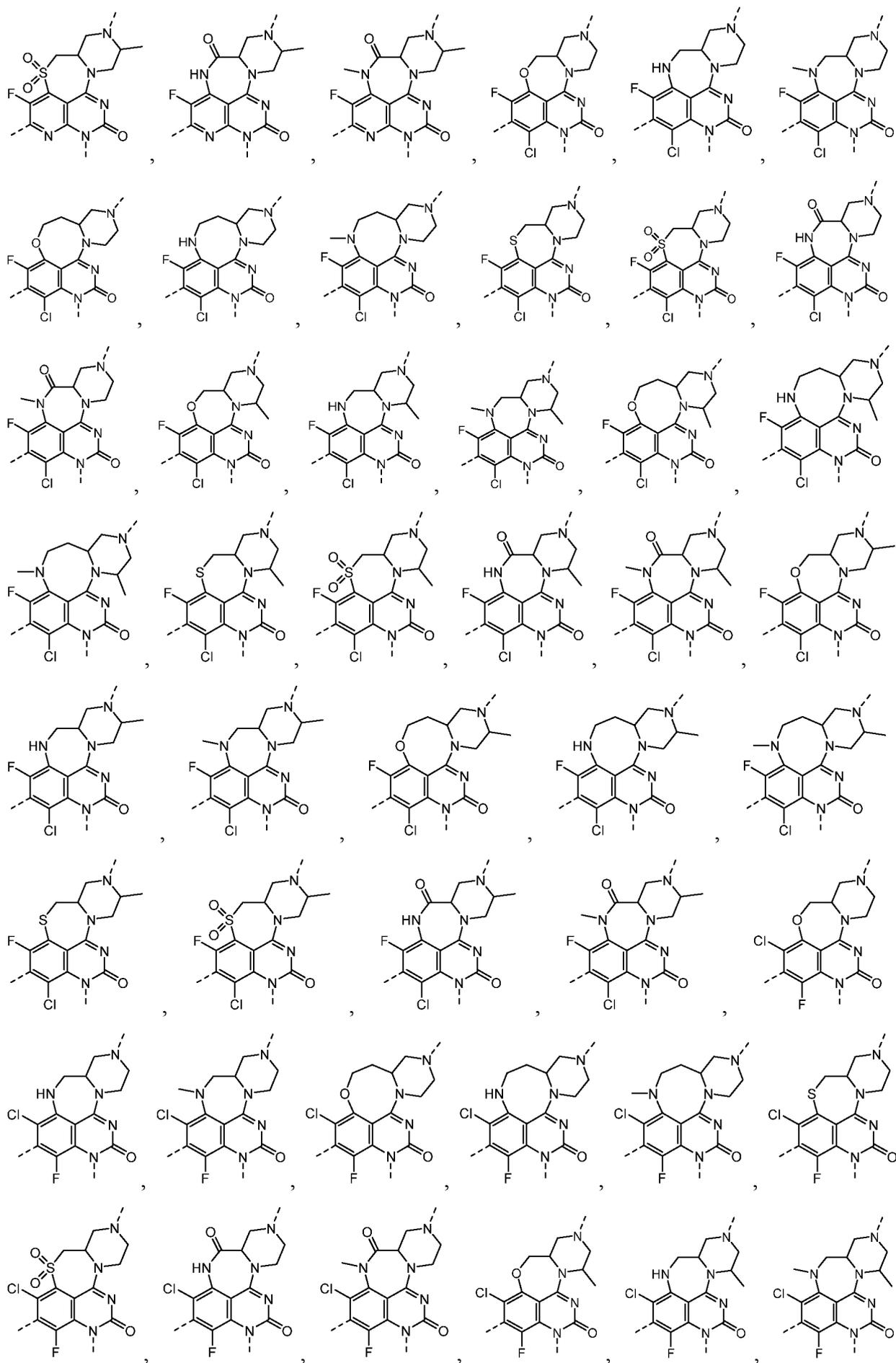
значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

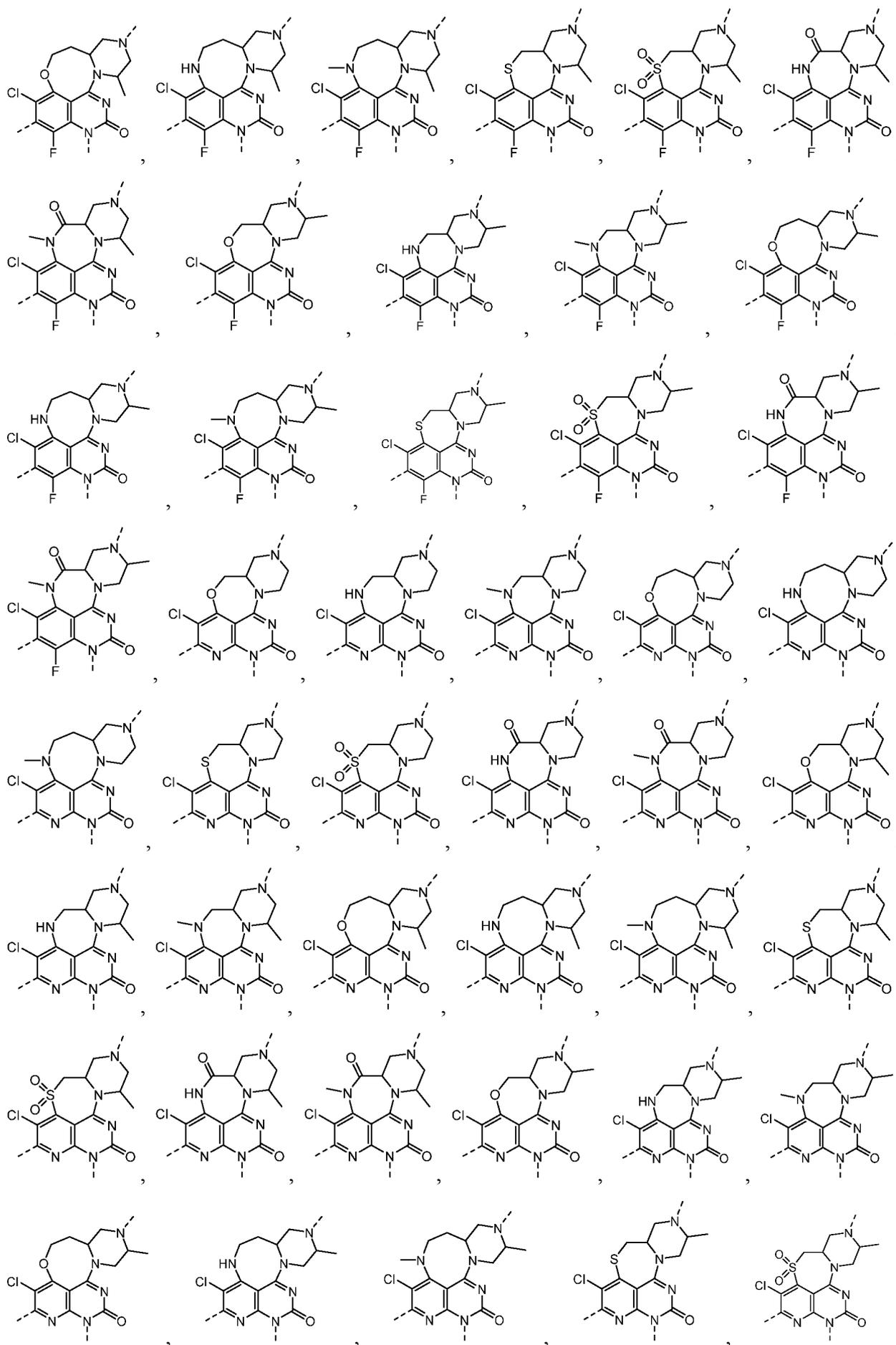
[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, фрагмент

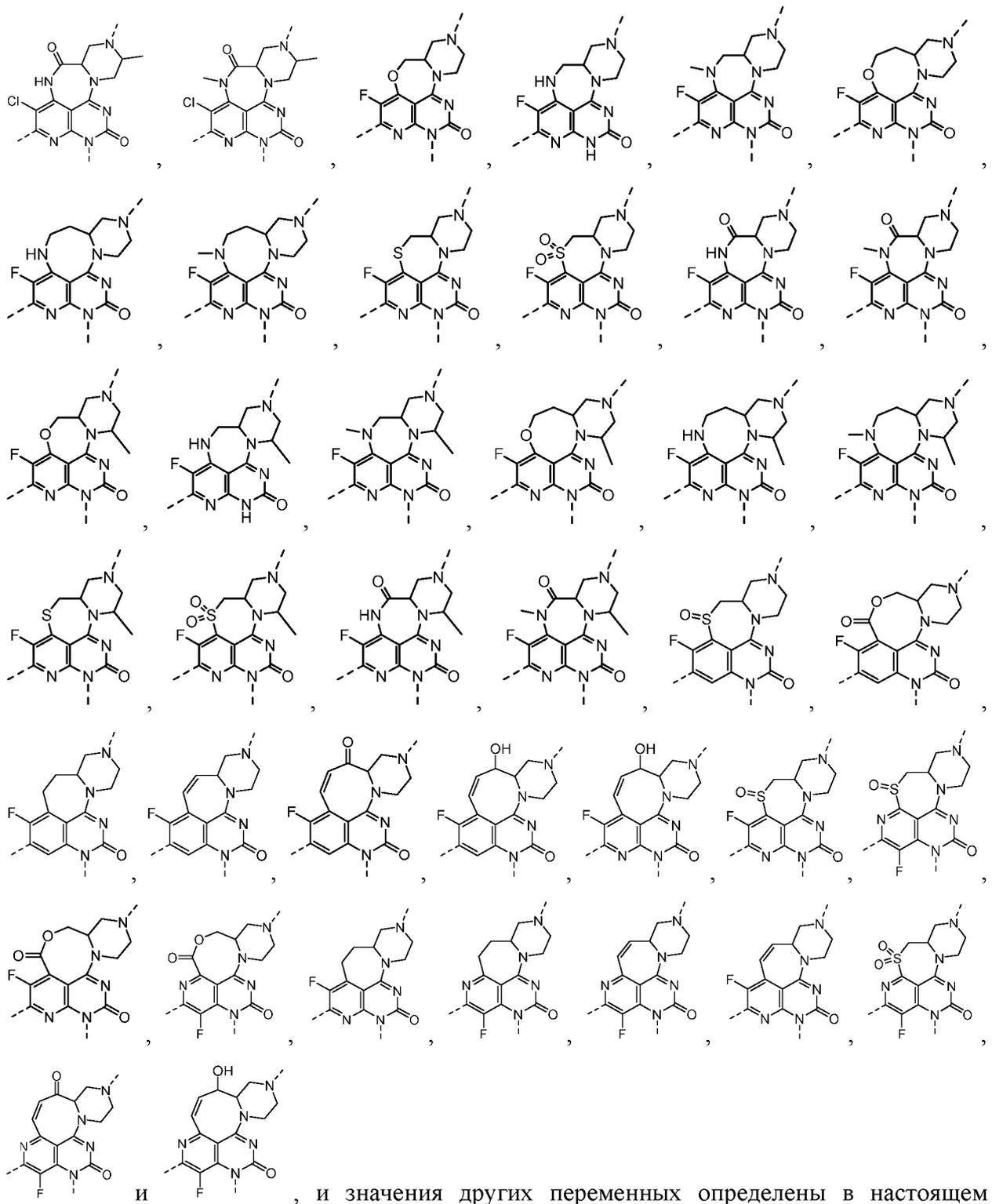








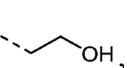


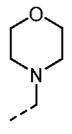


[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, R₇ выбран

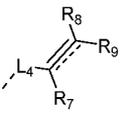
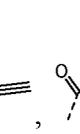
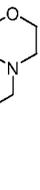
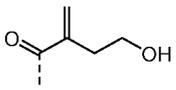
из H, F, Cl, Br, I, CN, Me, CF₃, , , , ,  и , и значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, каждый из

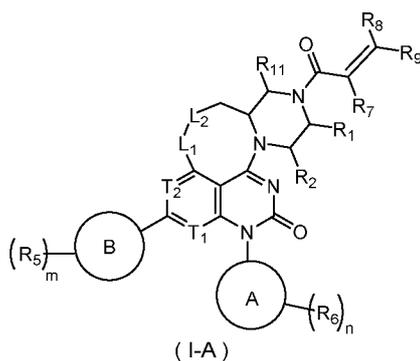
R_8 и R_9 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, Me, CF_3 , , , , ,

, ,  и , значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, фрагмент

 выбран из , , , , , , , , ,  и , значения других переменных определены в настоящем раскрытии.

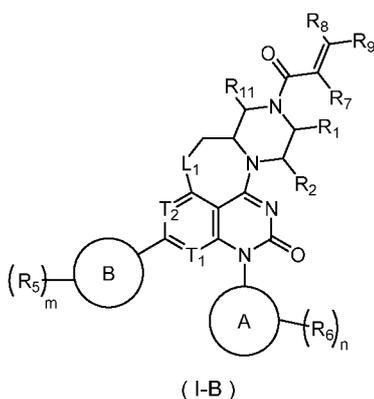
[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



[0054] где

[0055] значения R_1 , R_2 , L_1 , L_2 , T, T_2 , R_5 , R_6 , кольца A, кольца B, R_7 , R_8 и R_9 определены выше.

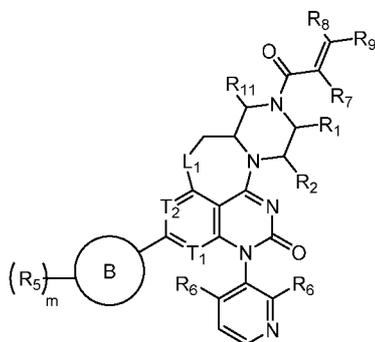
[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



[0057] где

[0058] значения R_1 , R_2 , L_1 , T , T_2 , R_5 , R_6 , кольца А, кольца В, R_7 , R_8 и R_9 определены выше.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

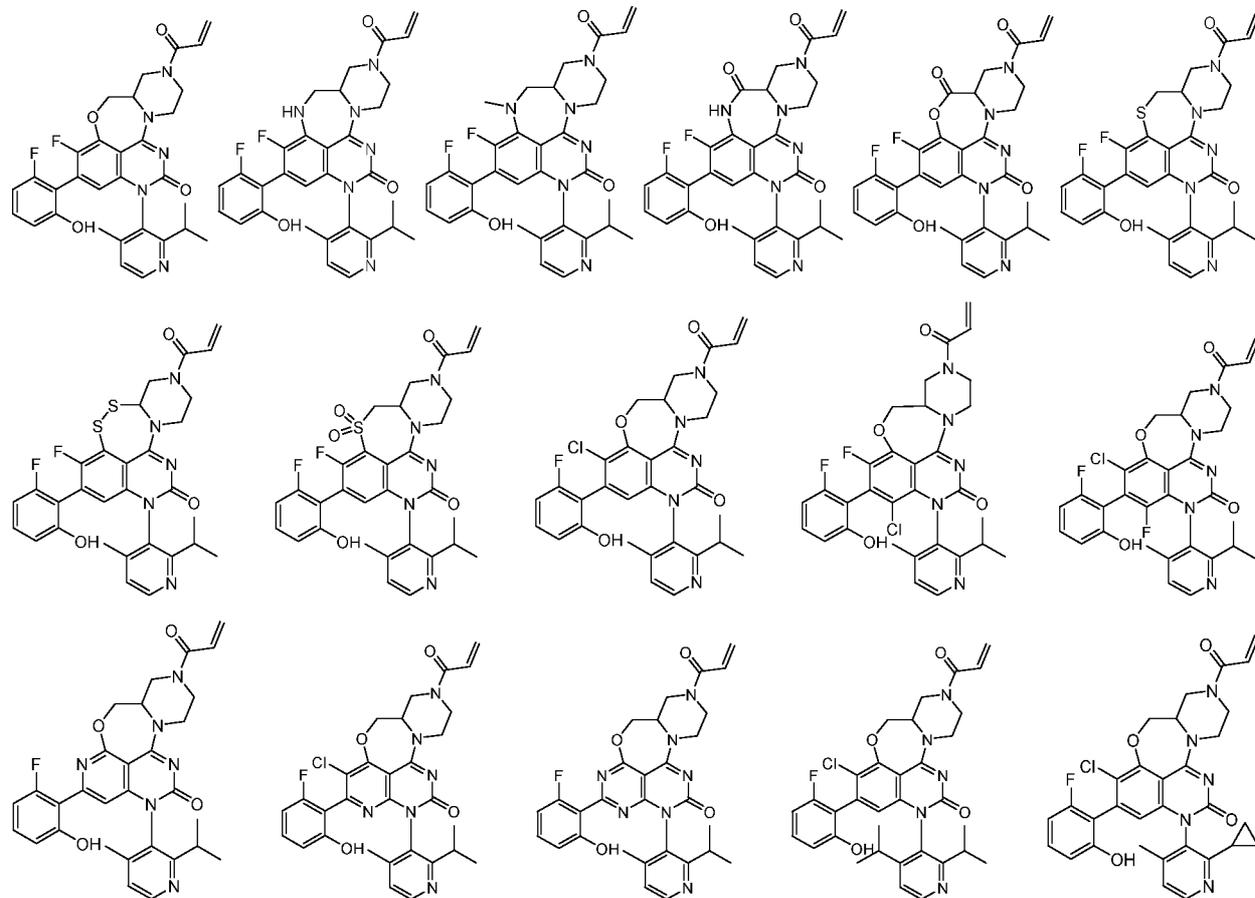


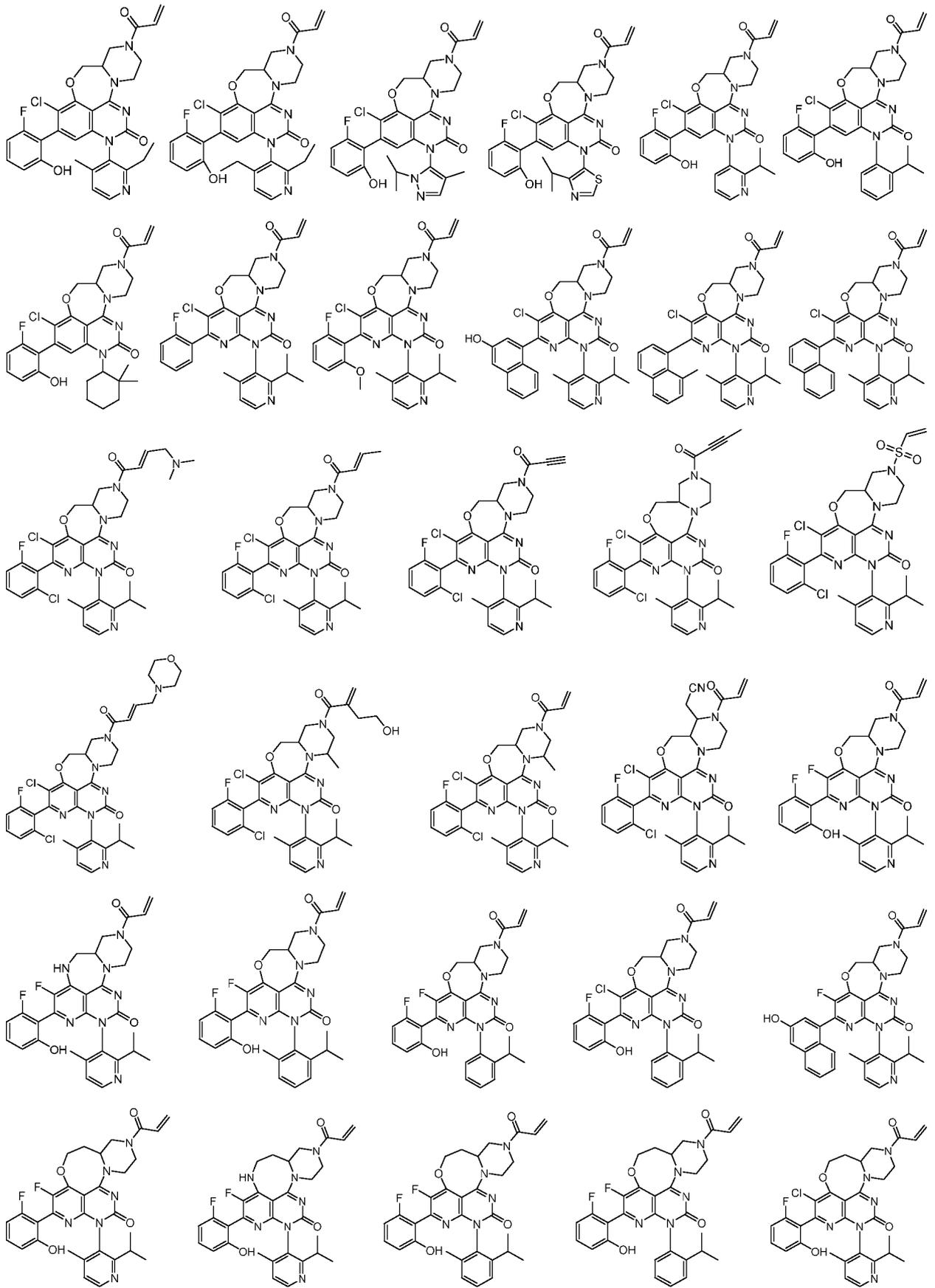
(I-C)

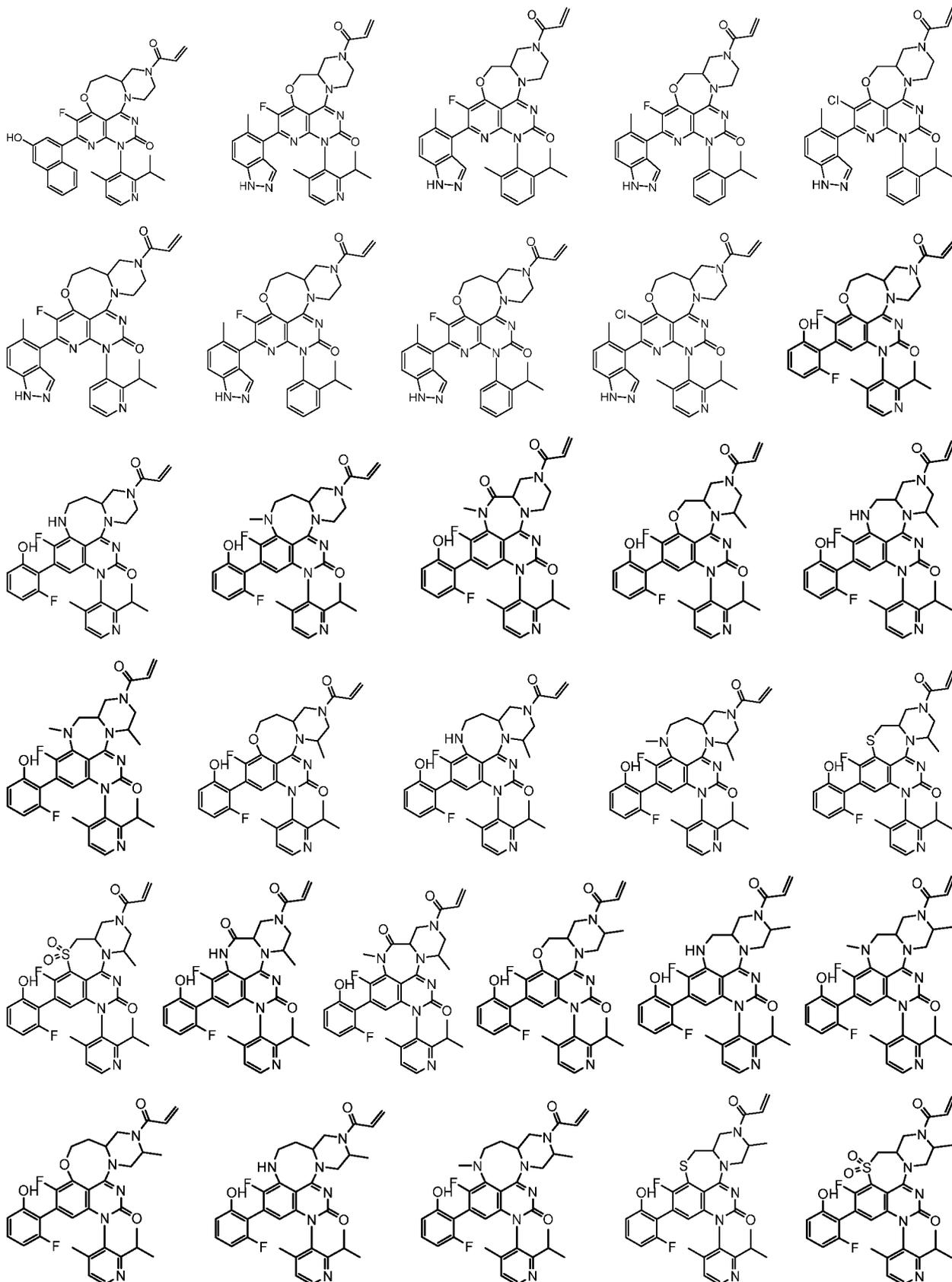
[0060] где

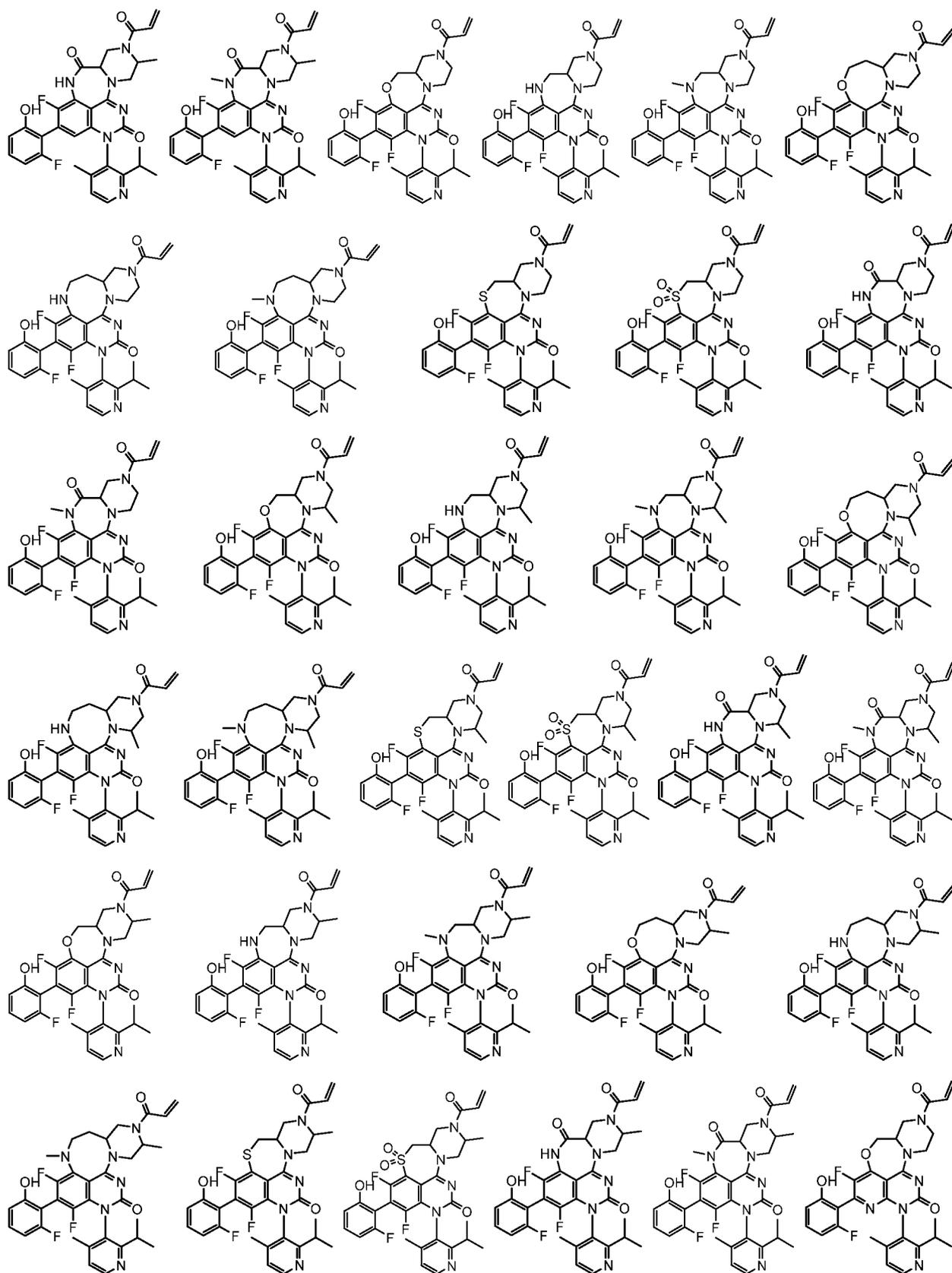
[0061] значения R_1 , R_2 , L_1 , T , T_2 , R_5 , R_6 , кольца А, кольца В, R_7 , R_8 и R_9 определены выше.

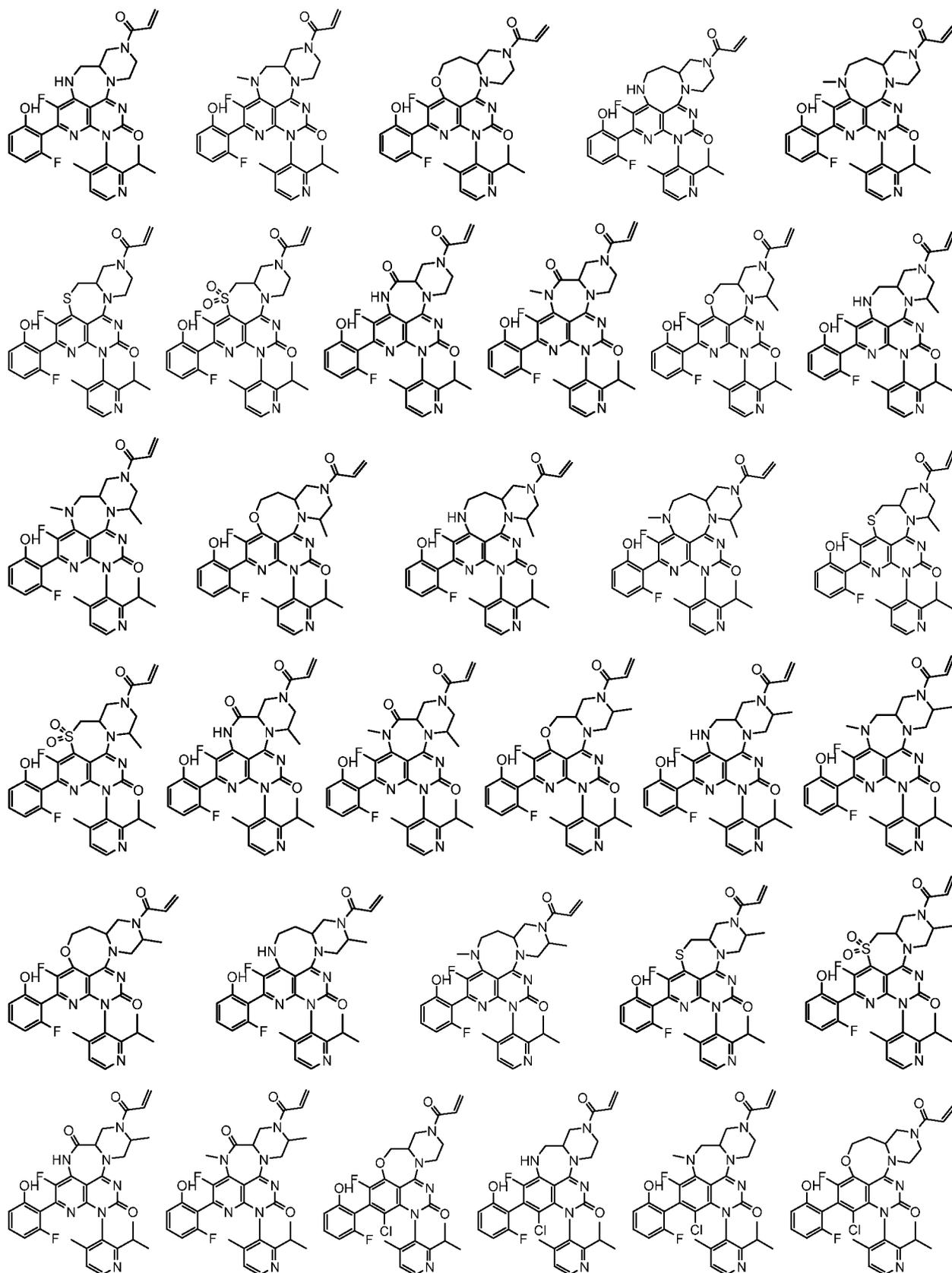
[0062] Настоящее раскрытие также относится к соединению представленной ниже формулы, его оптическому изомеру и его фармацевтически приемлемой соли, которые выбраны из

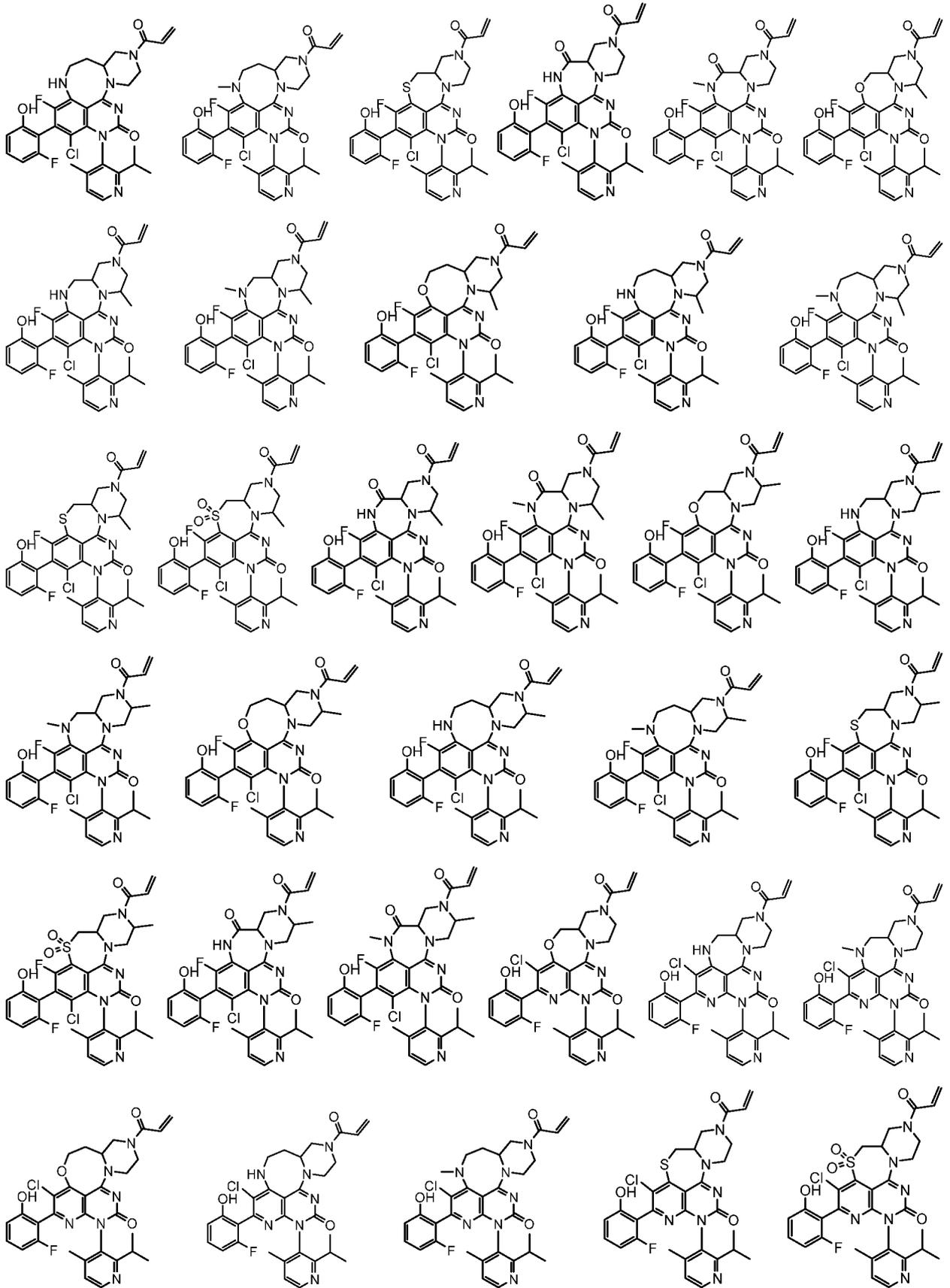


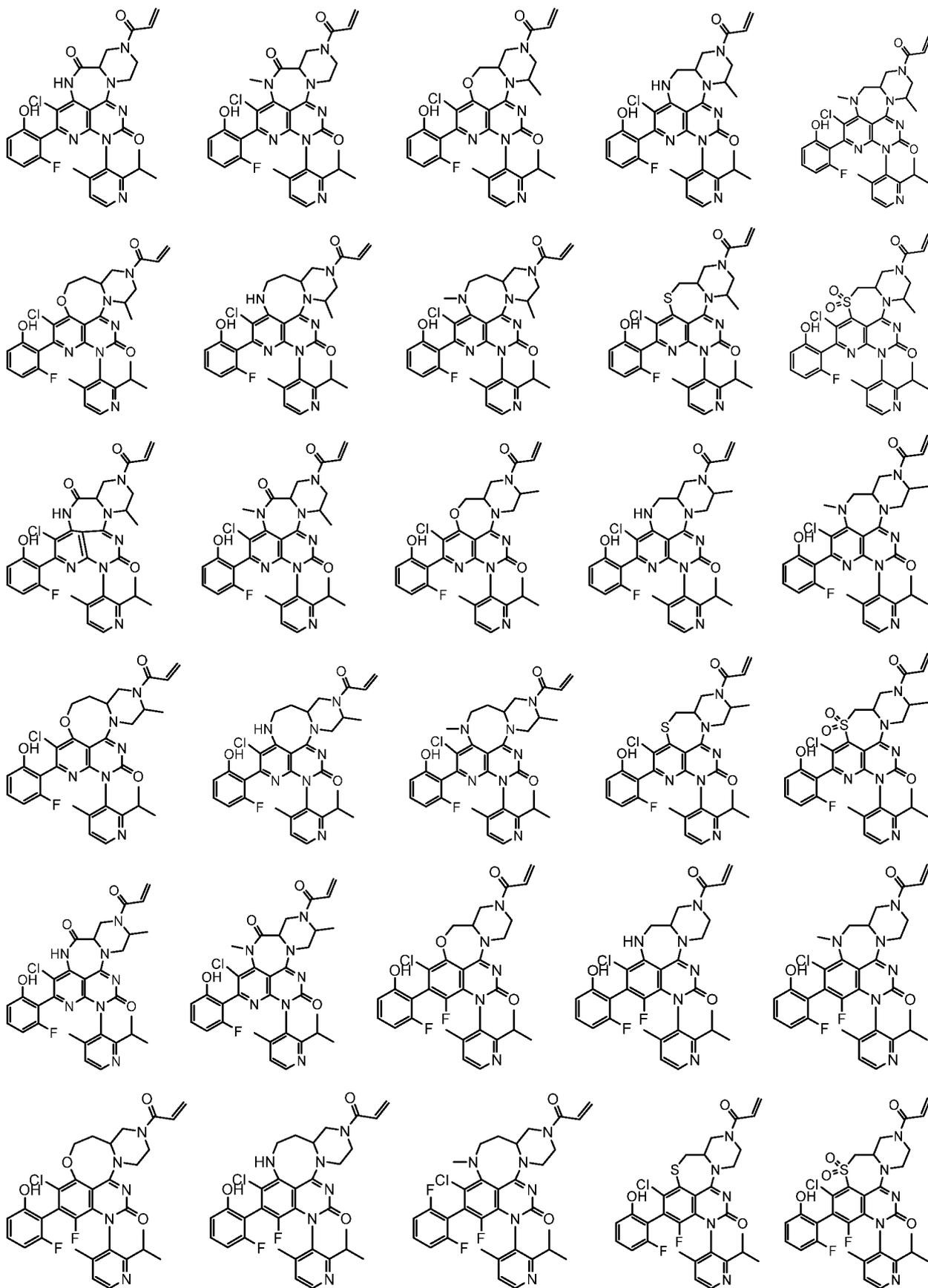


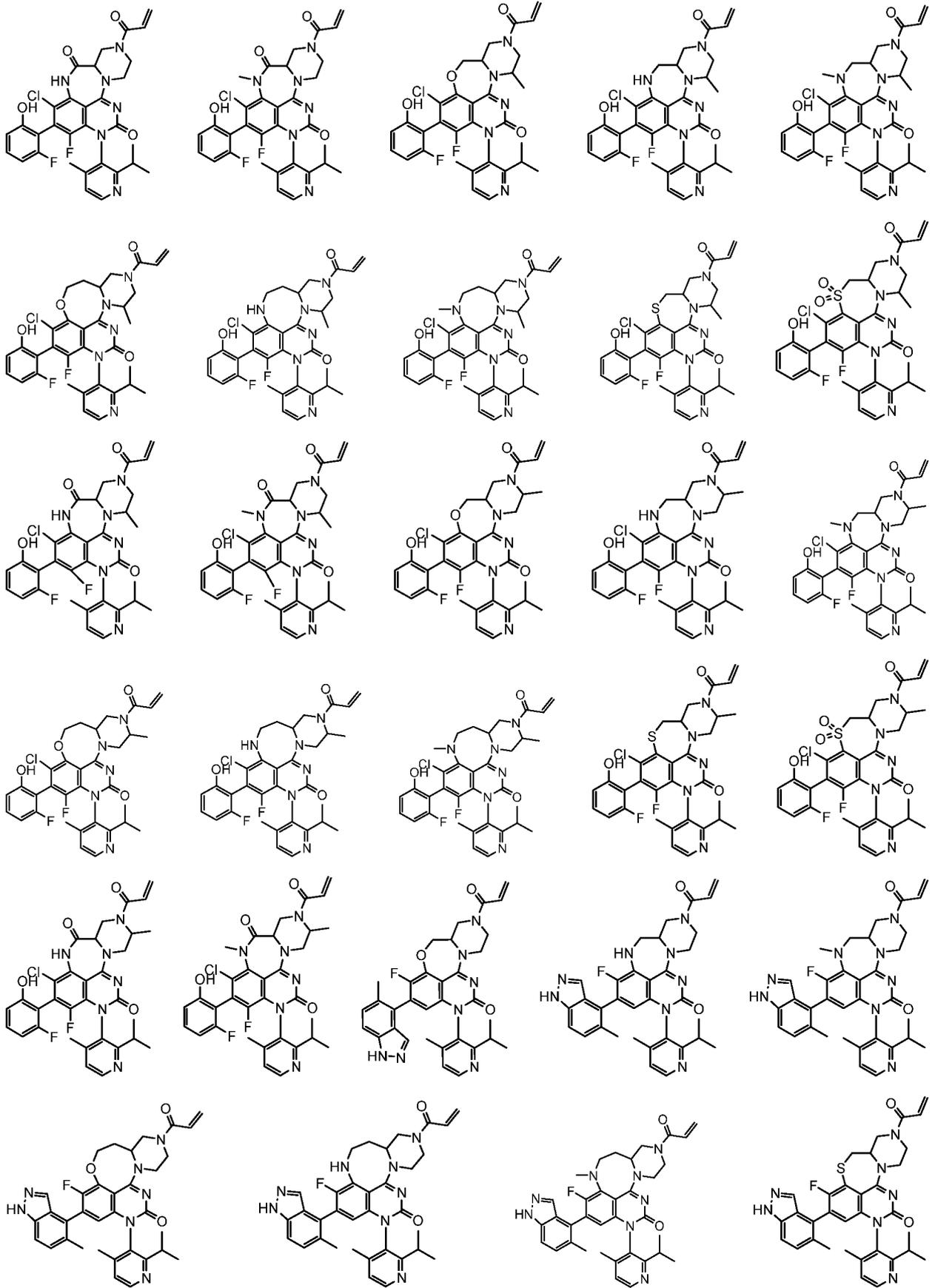


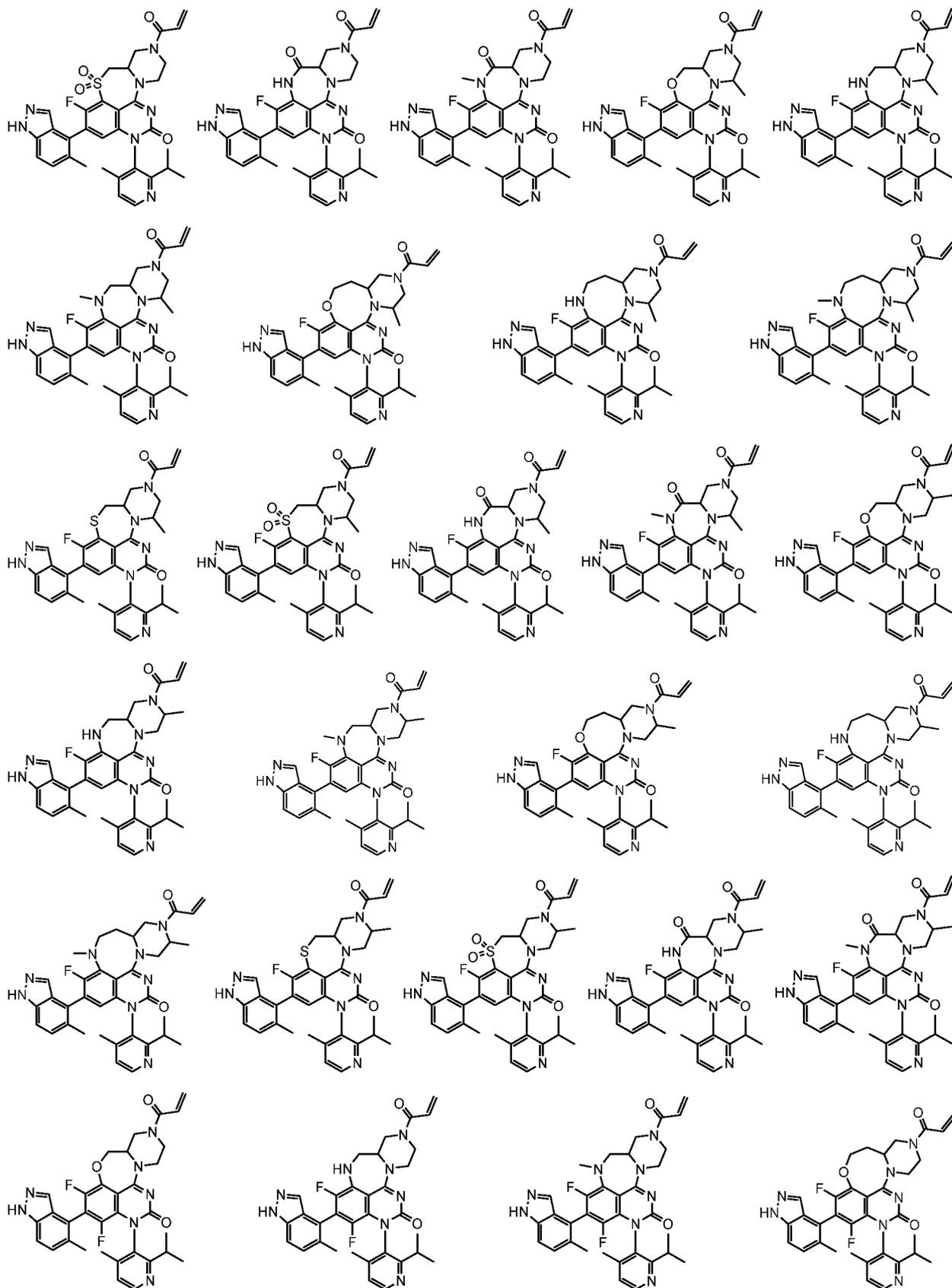


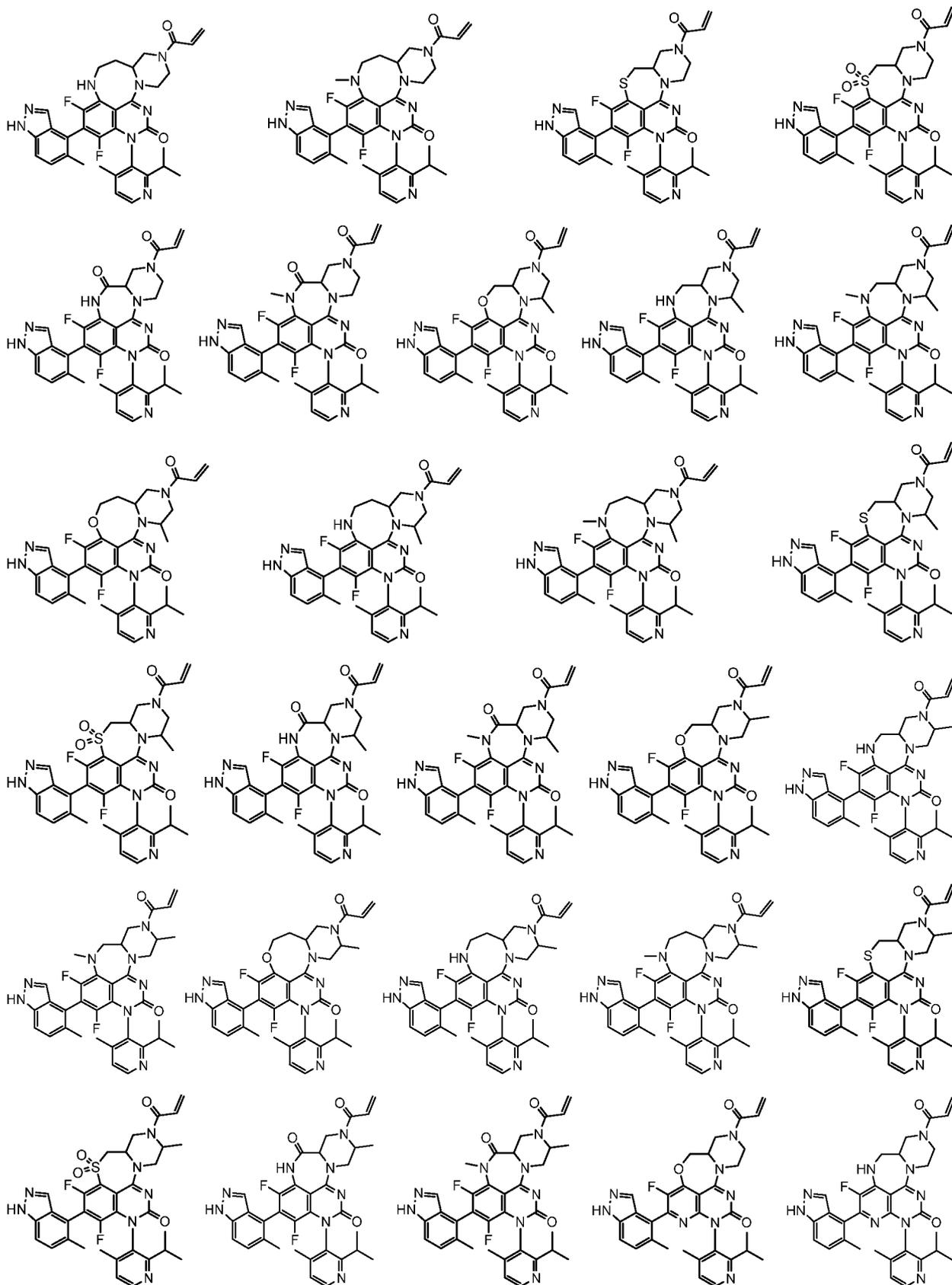


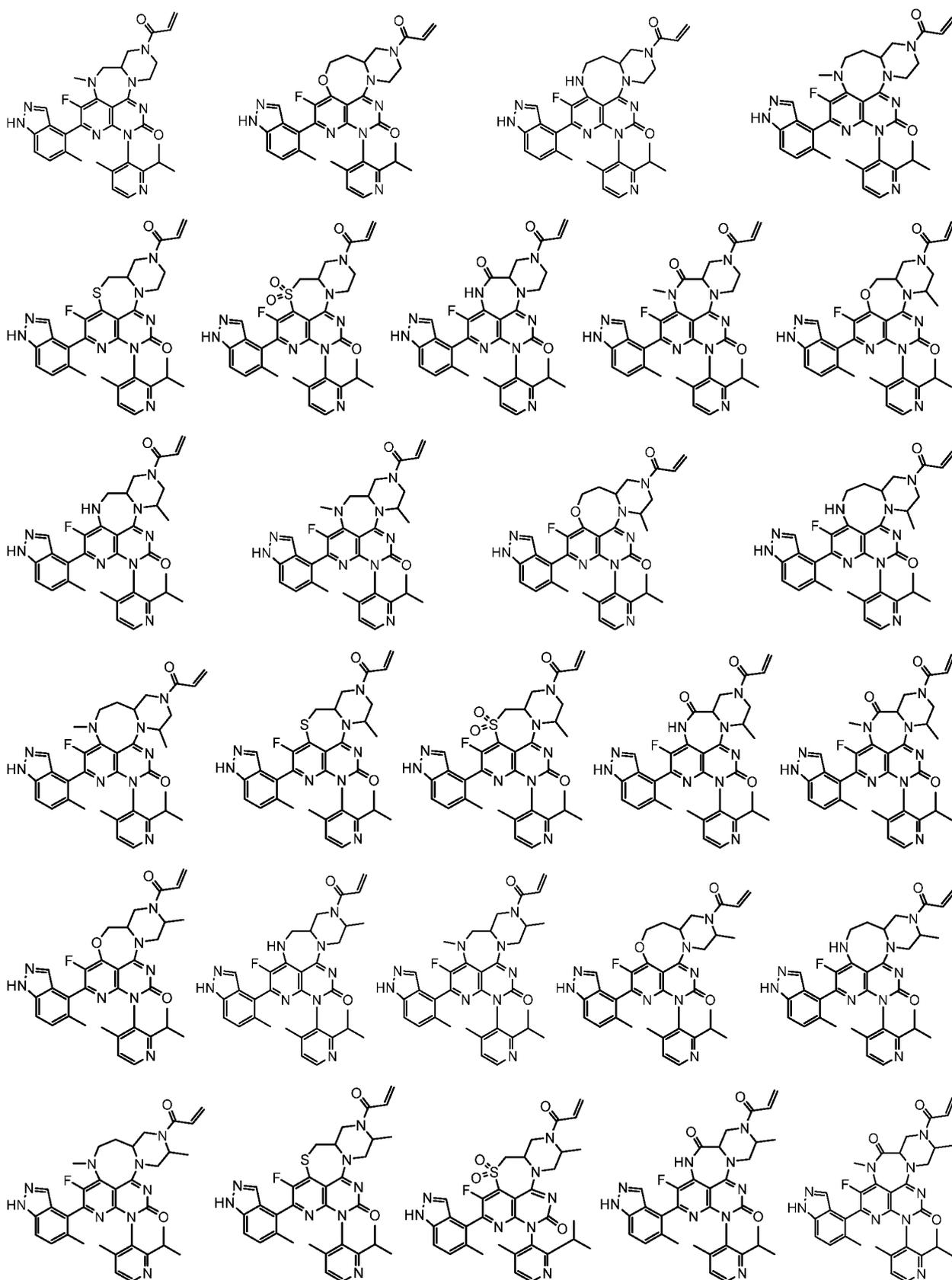


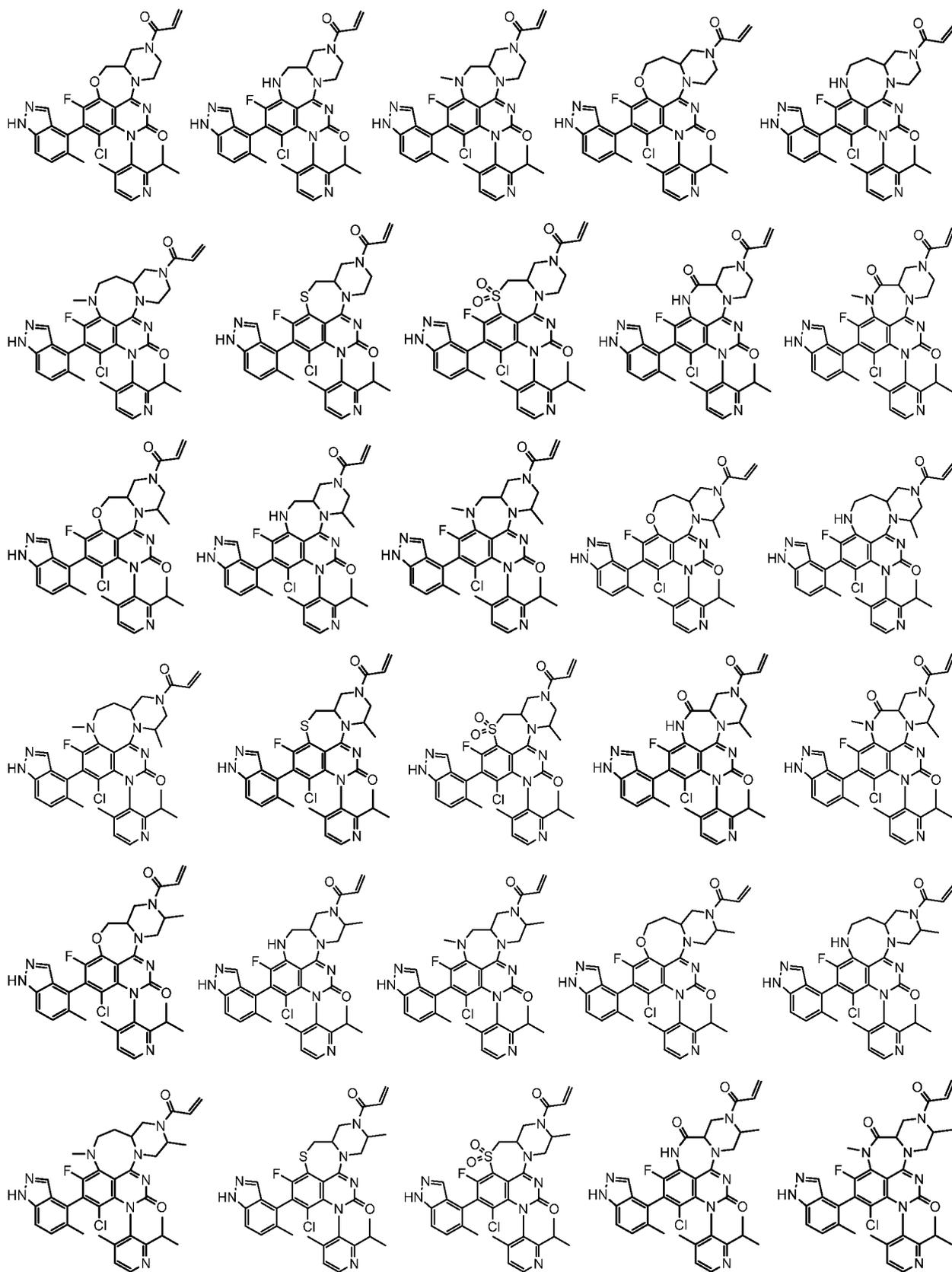


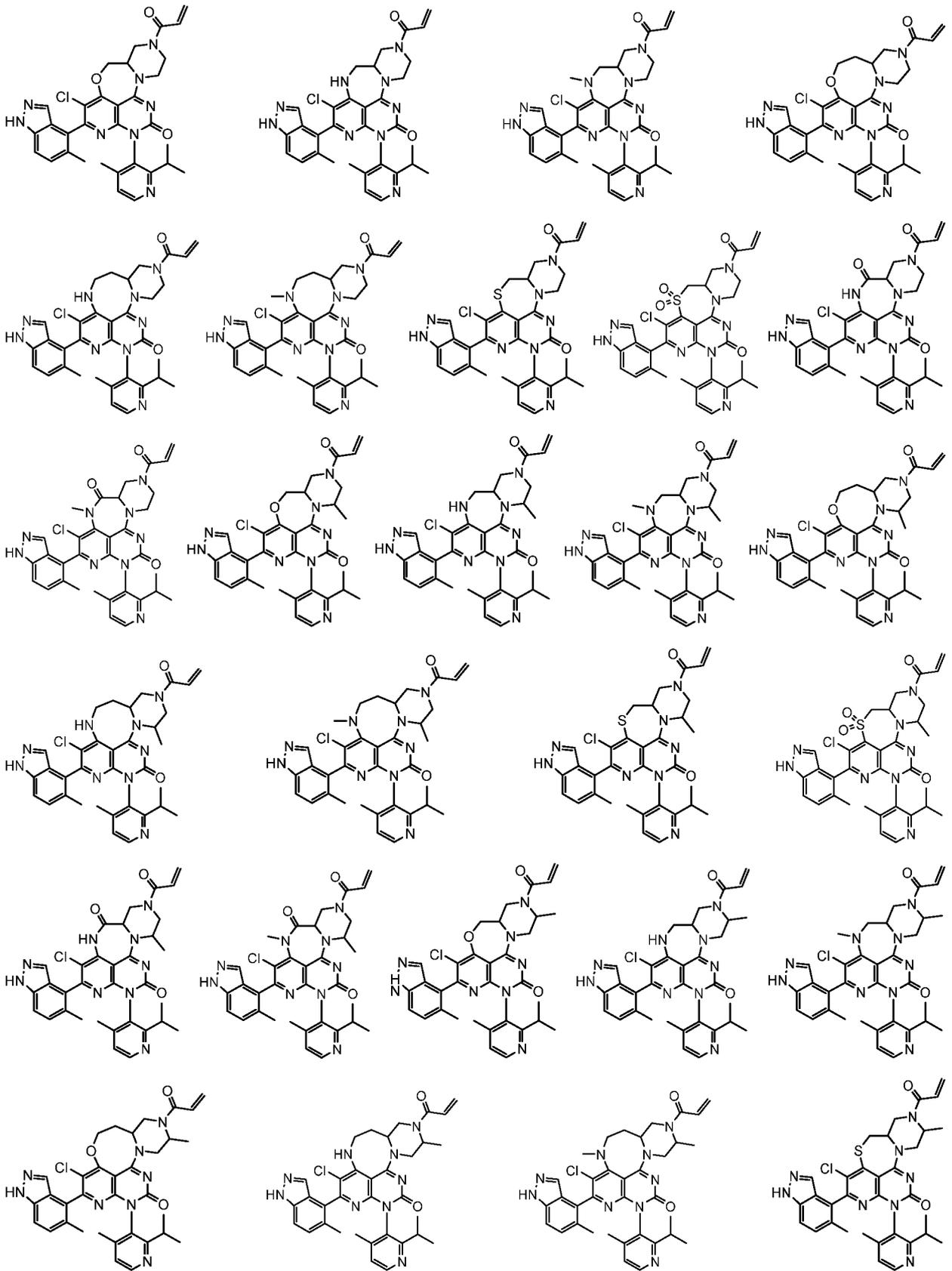


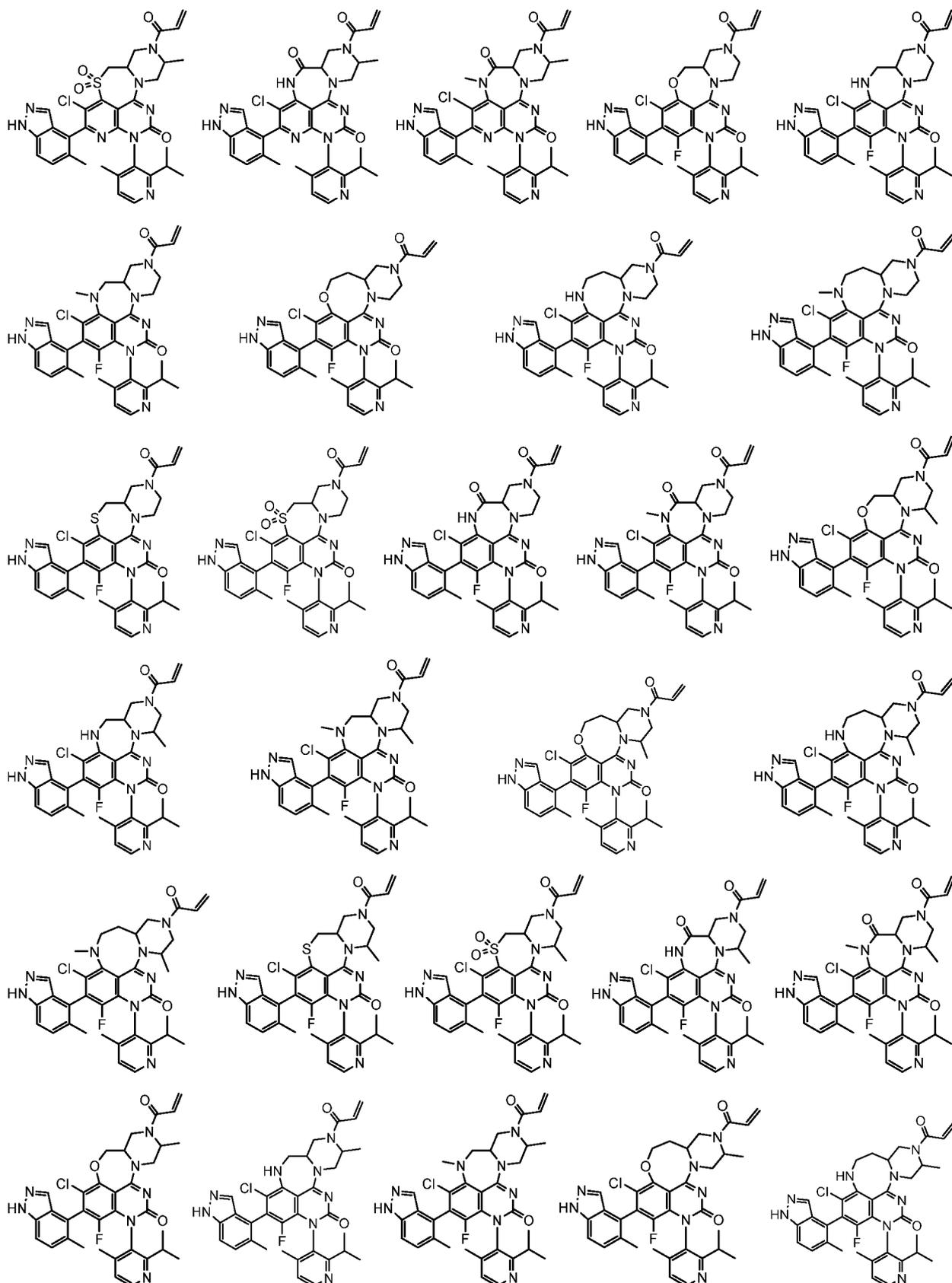


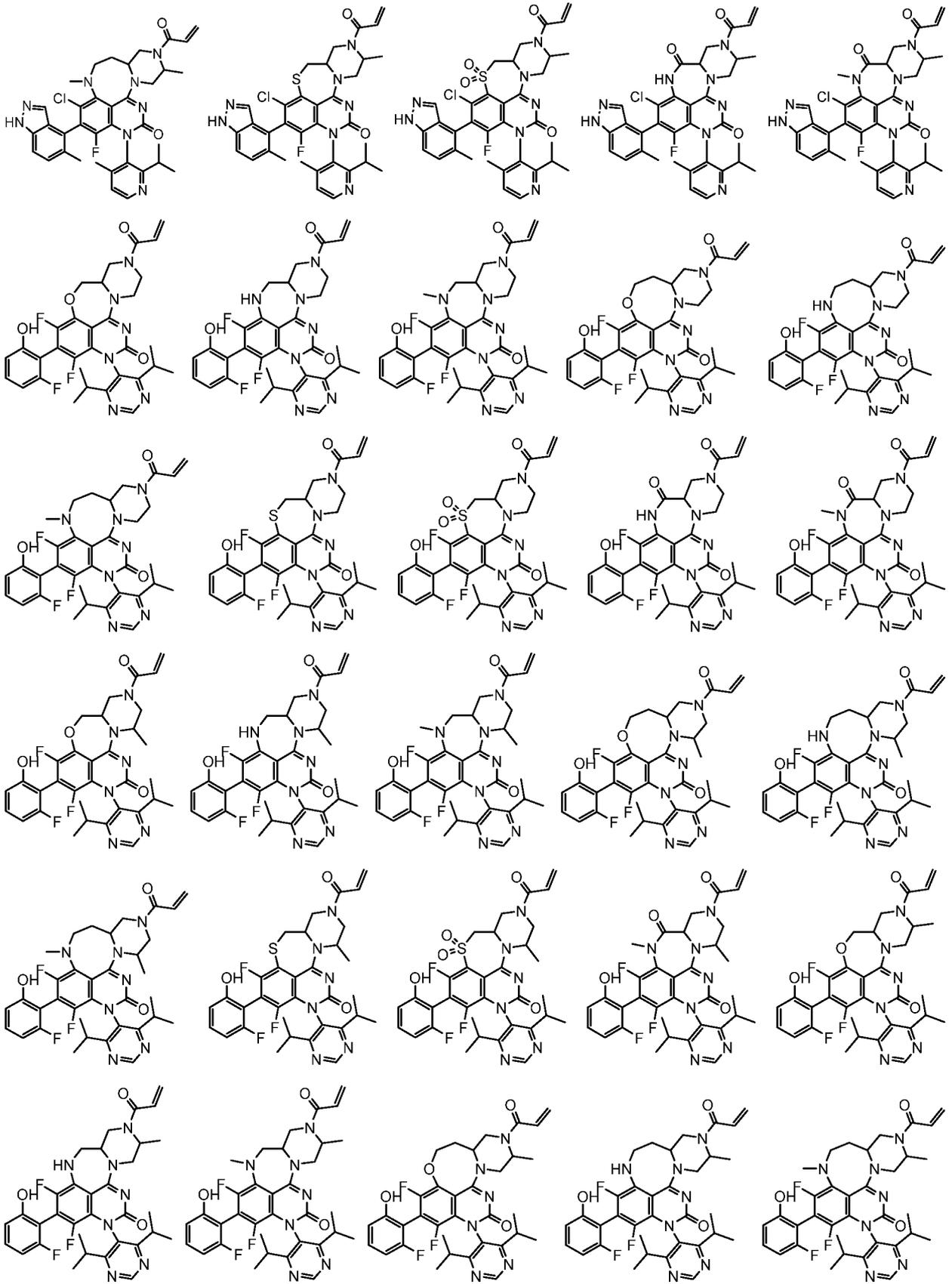


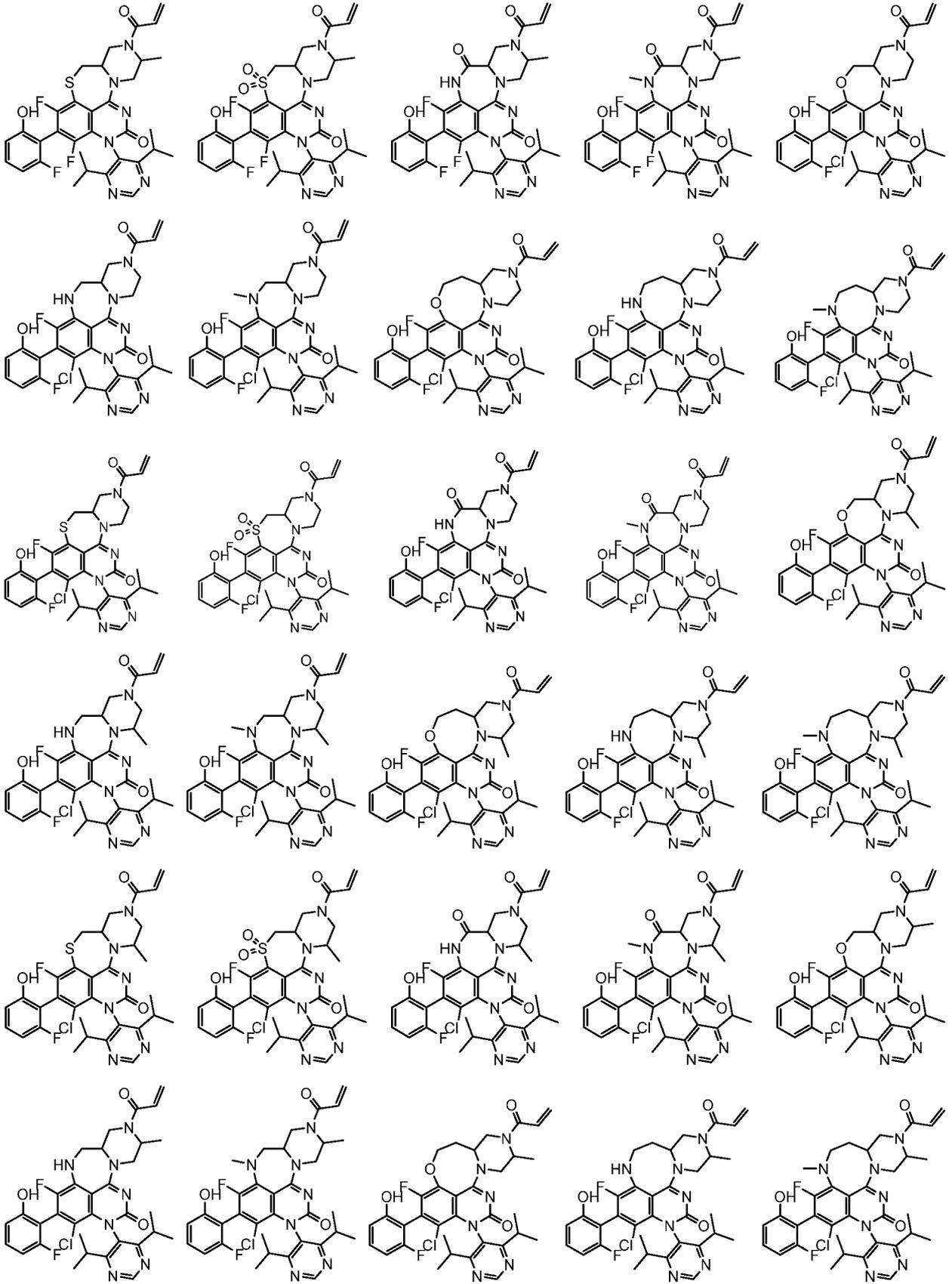


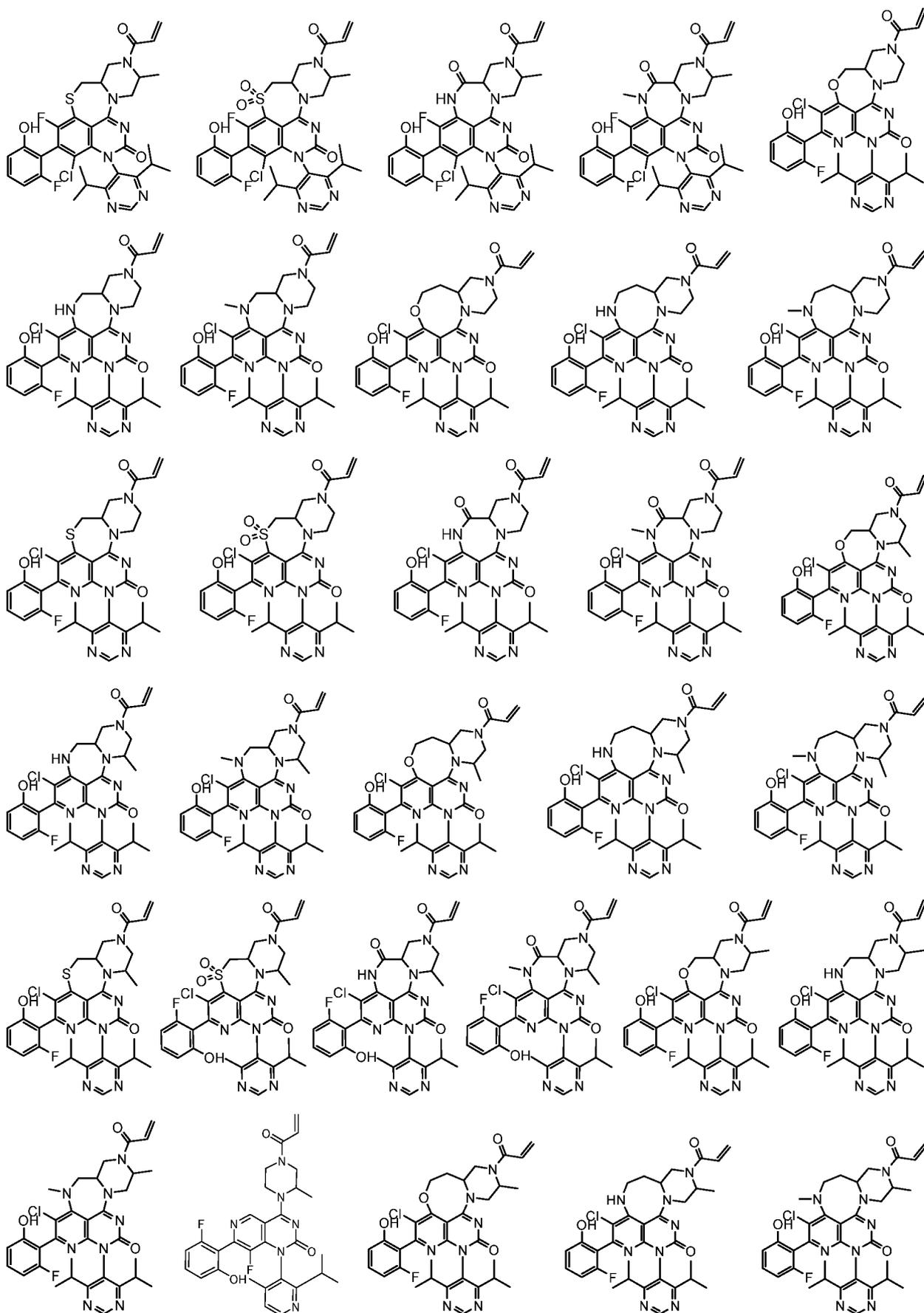


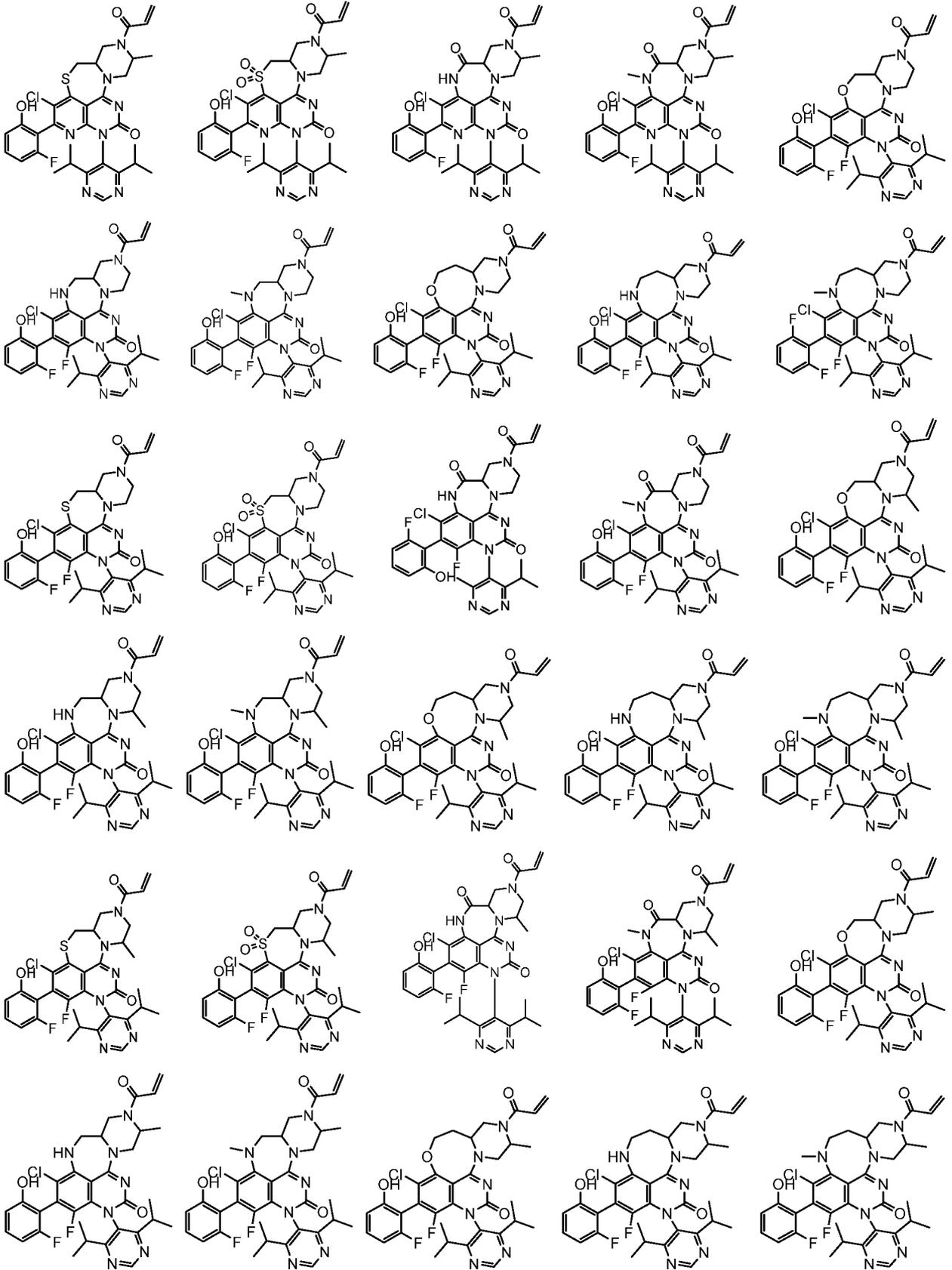


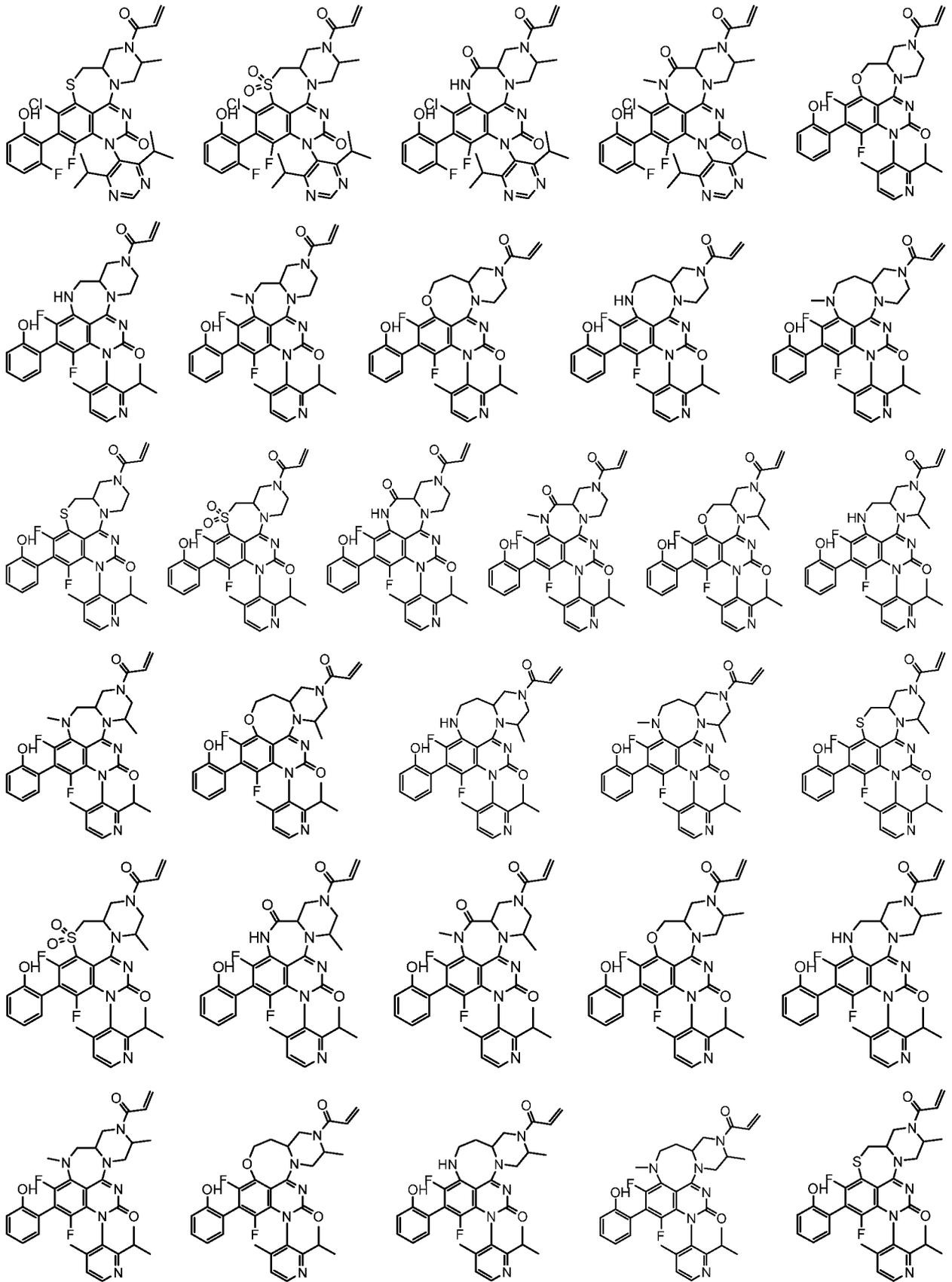


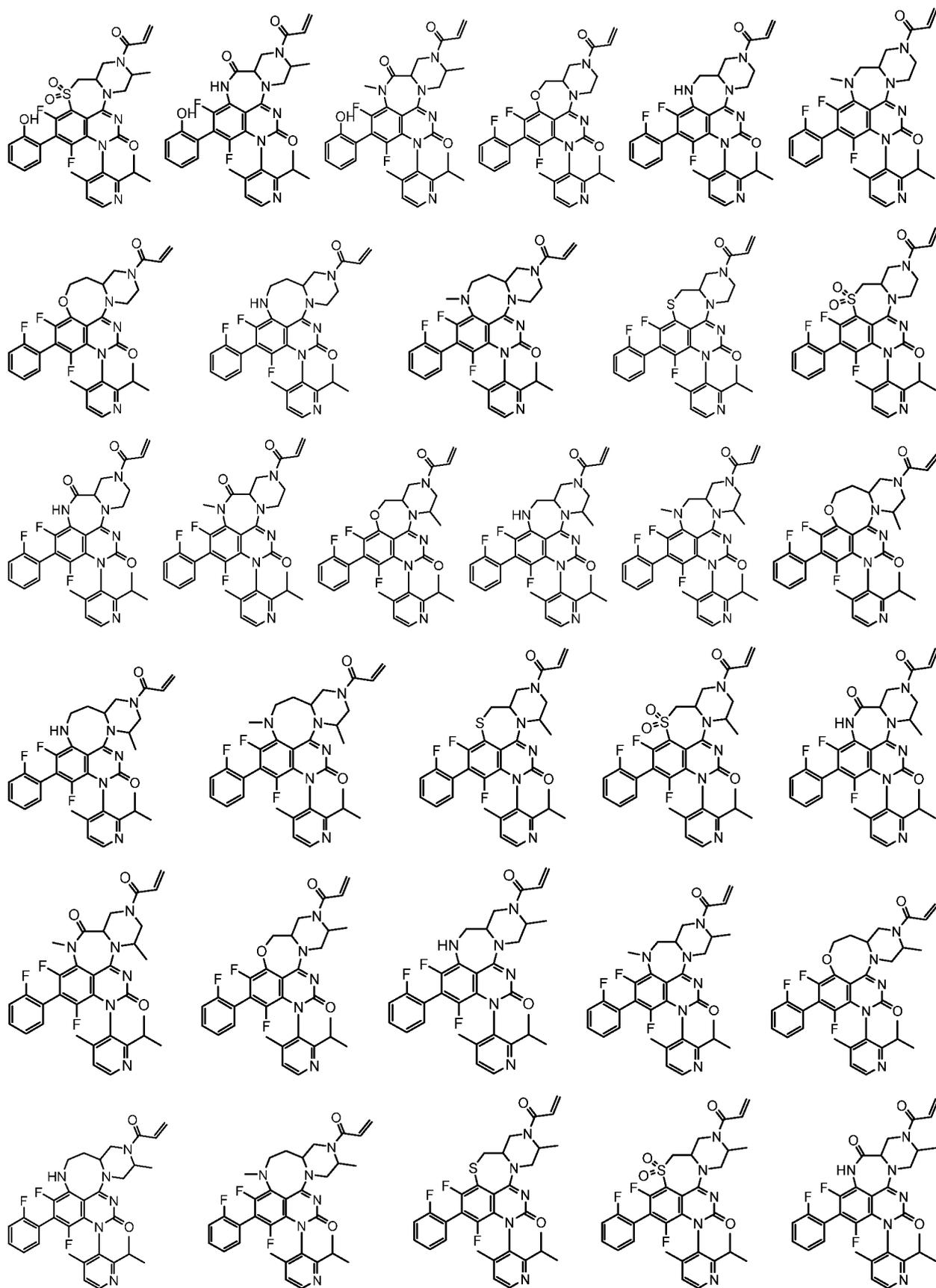


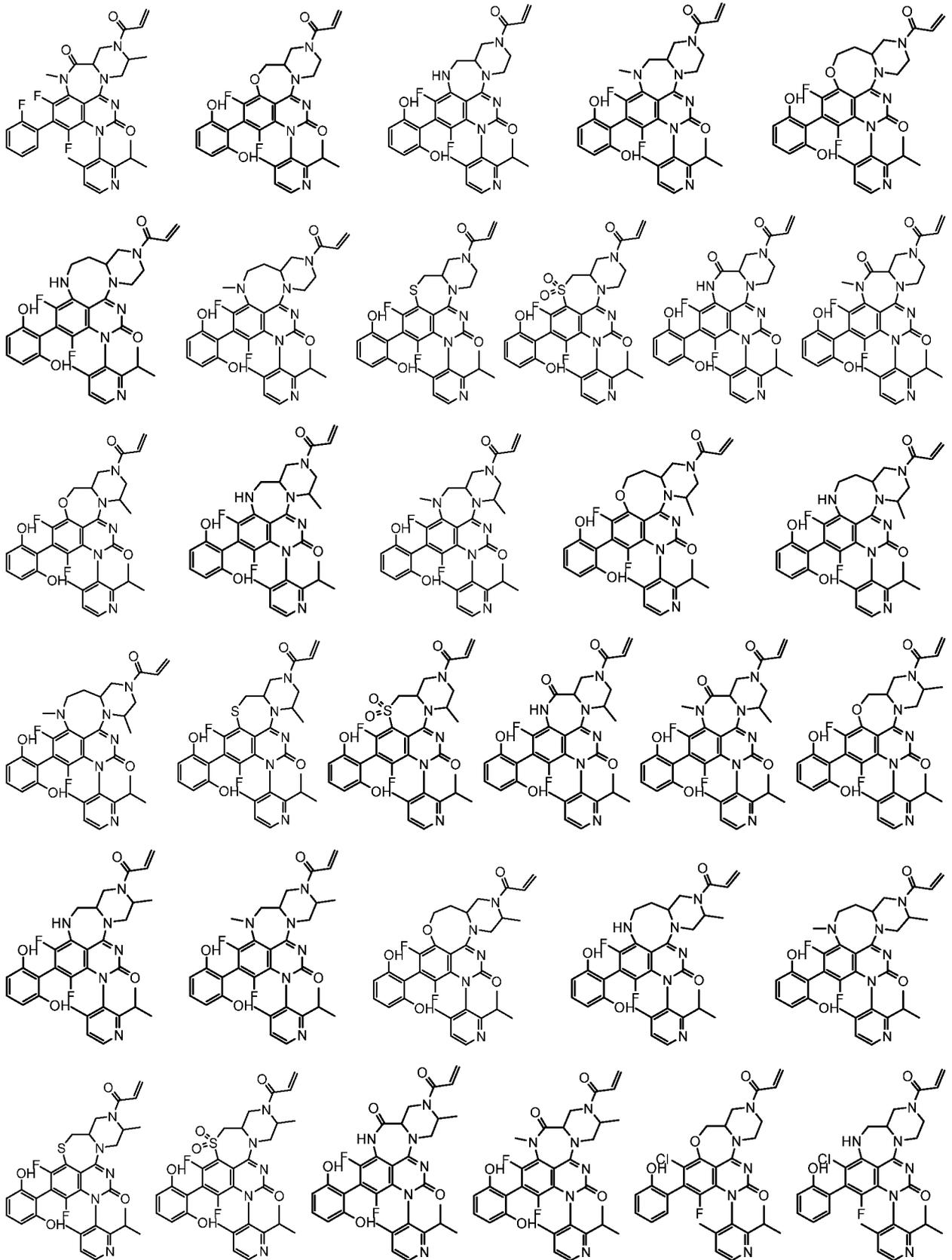


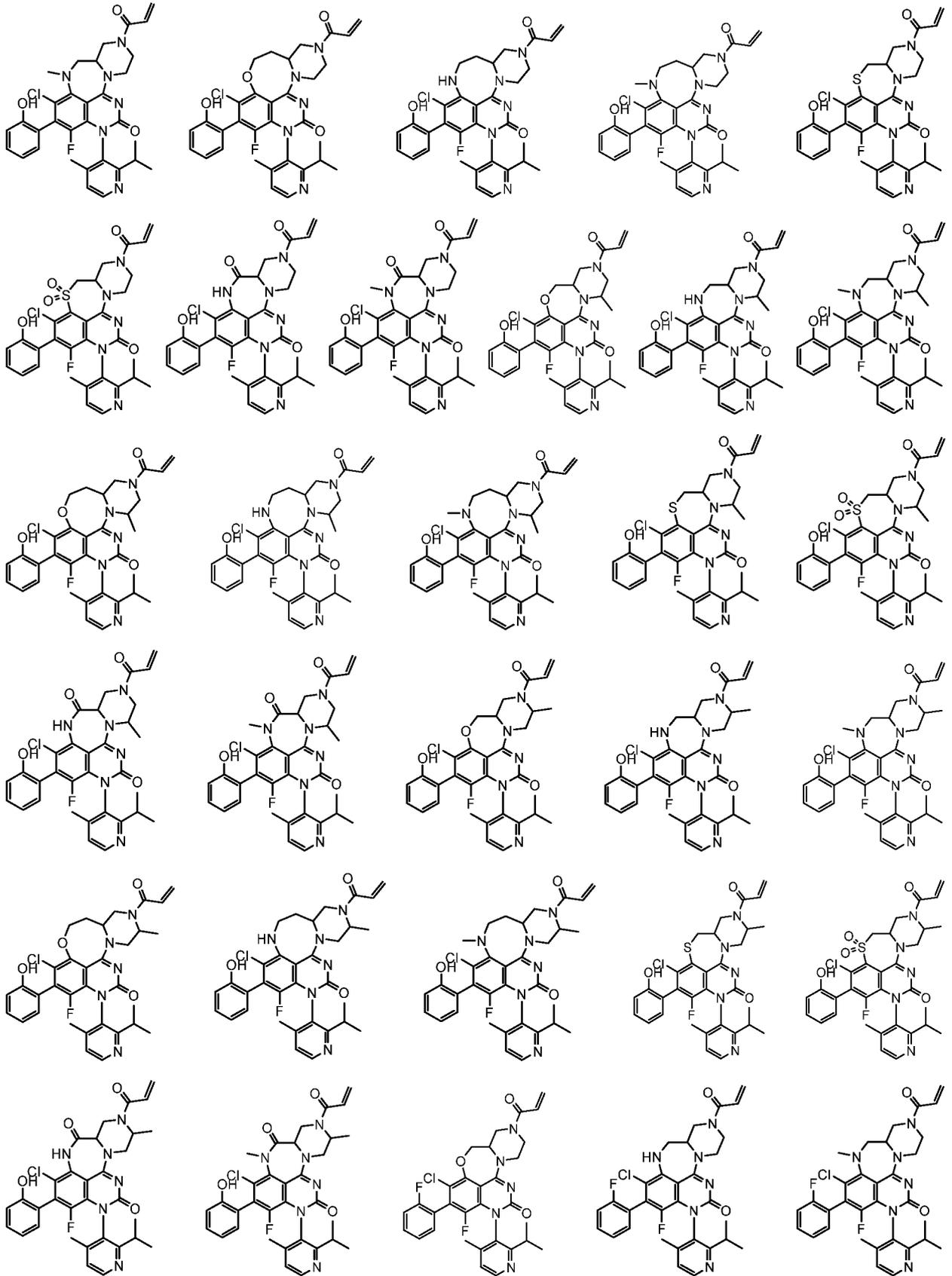


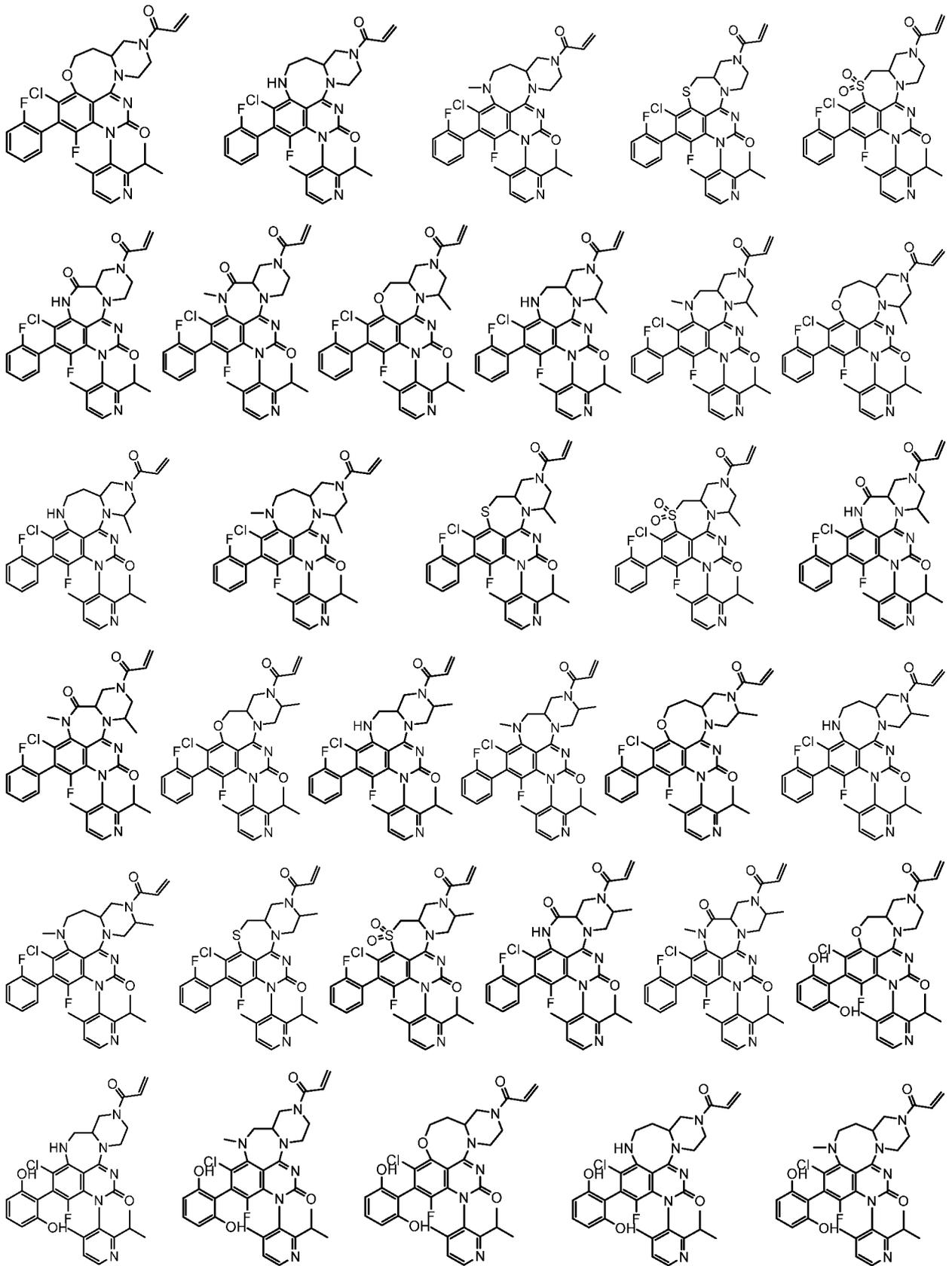


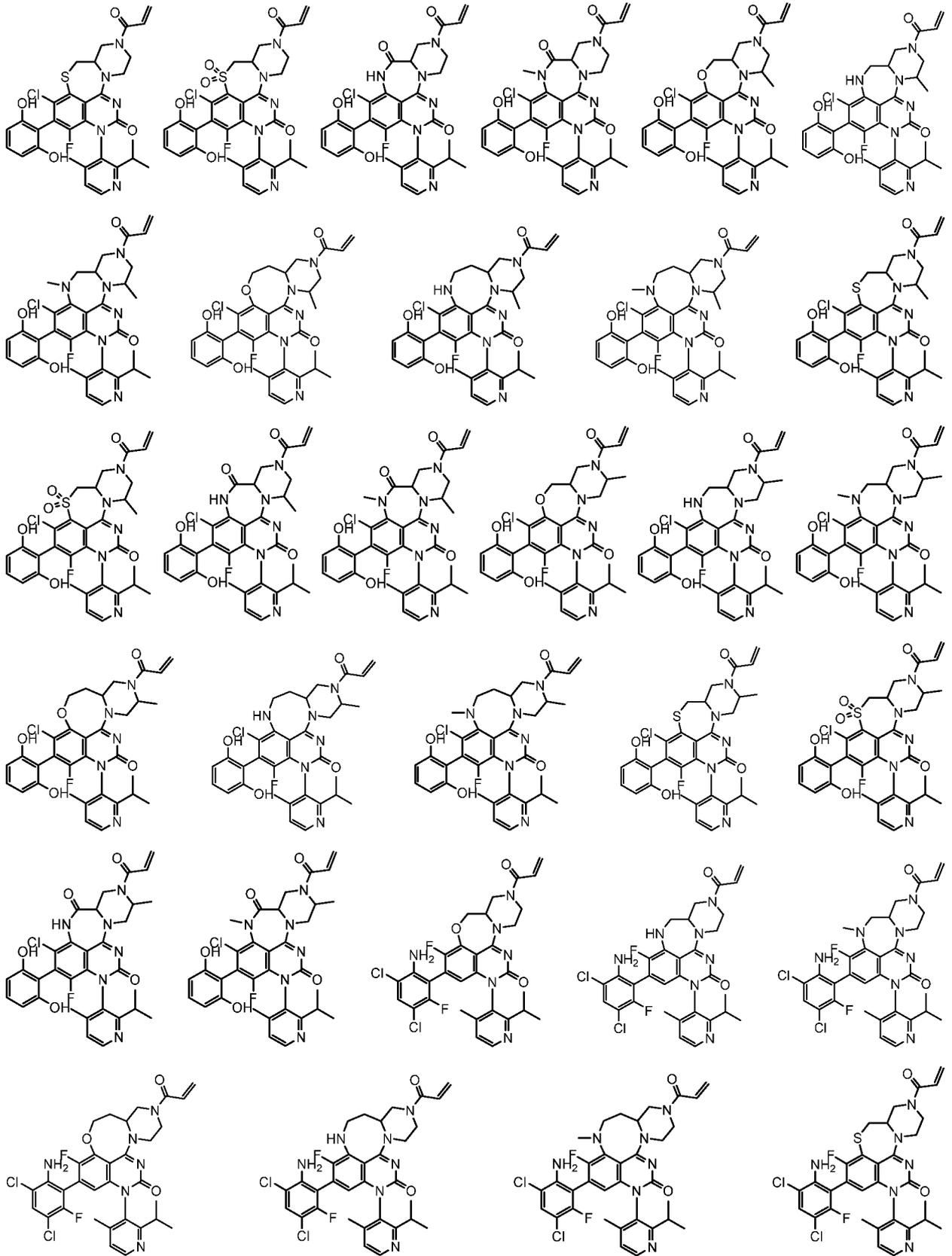


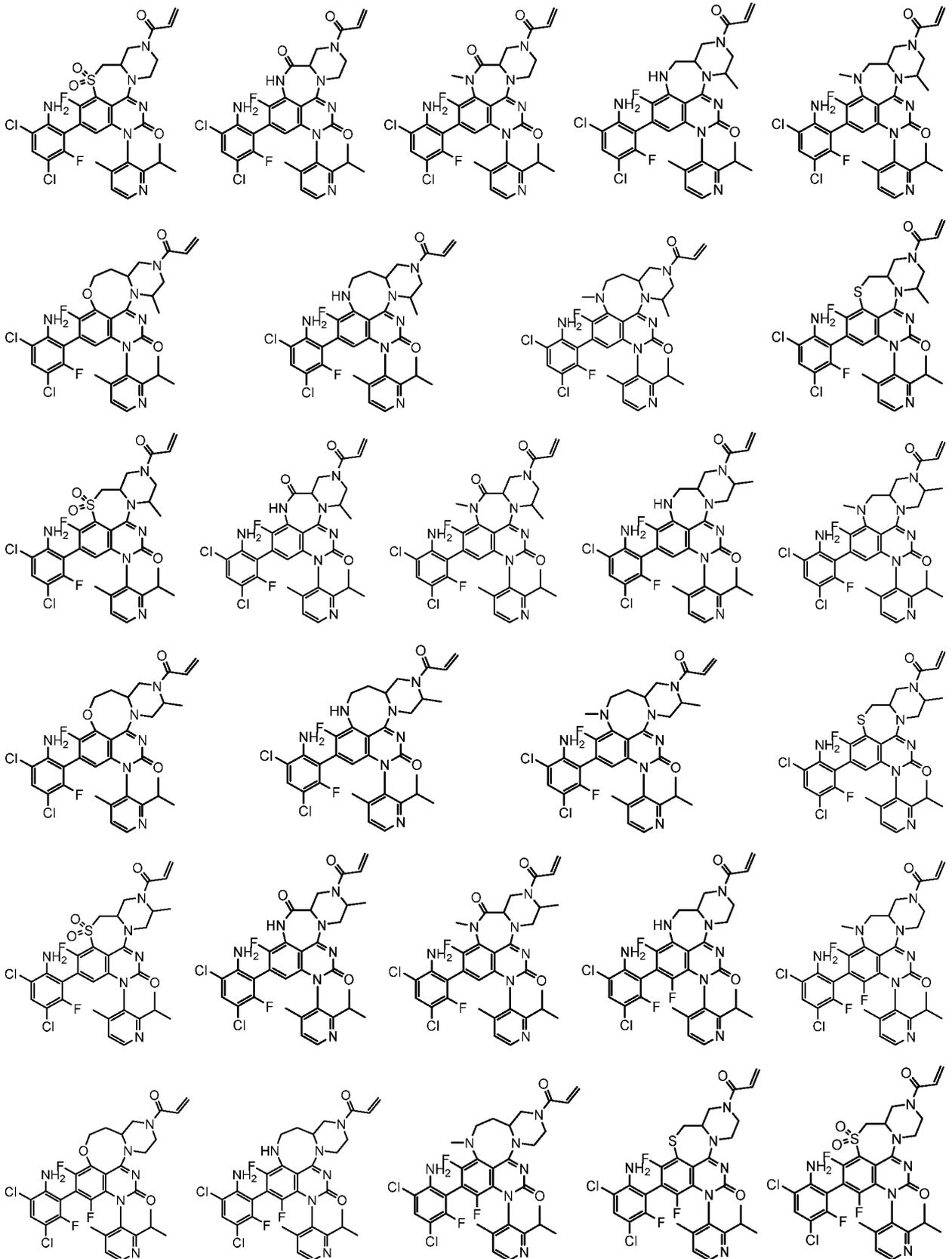


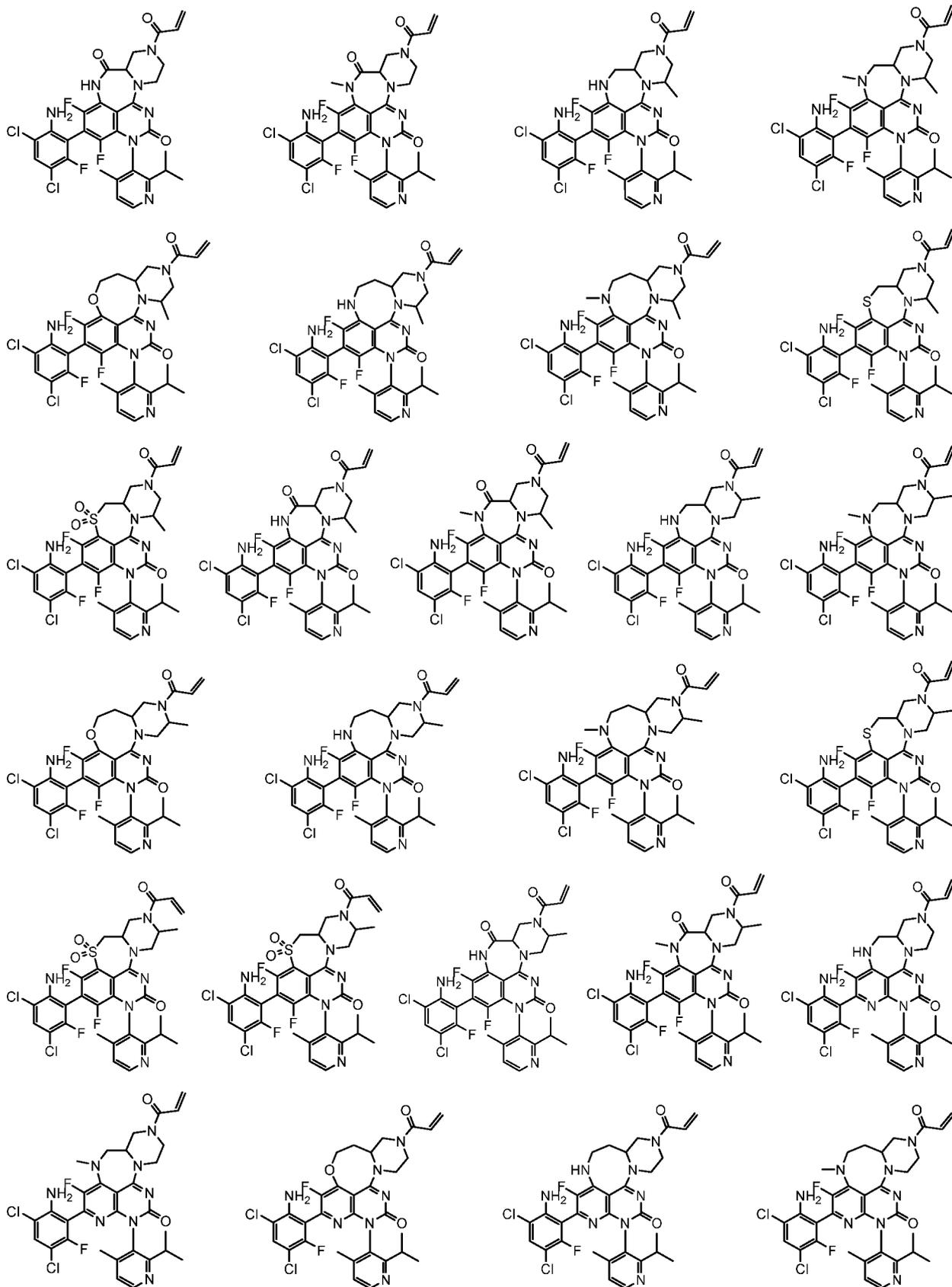


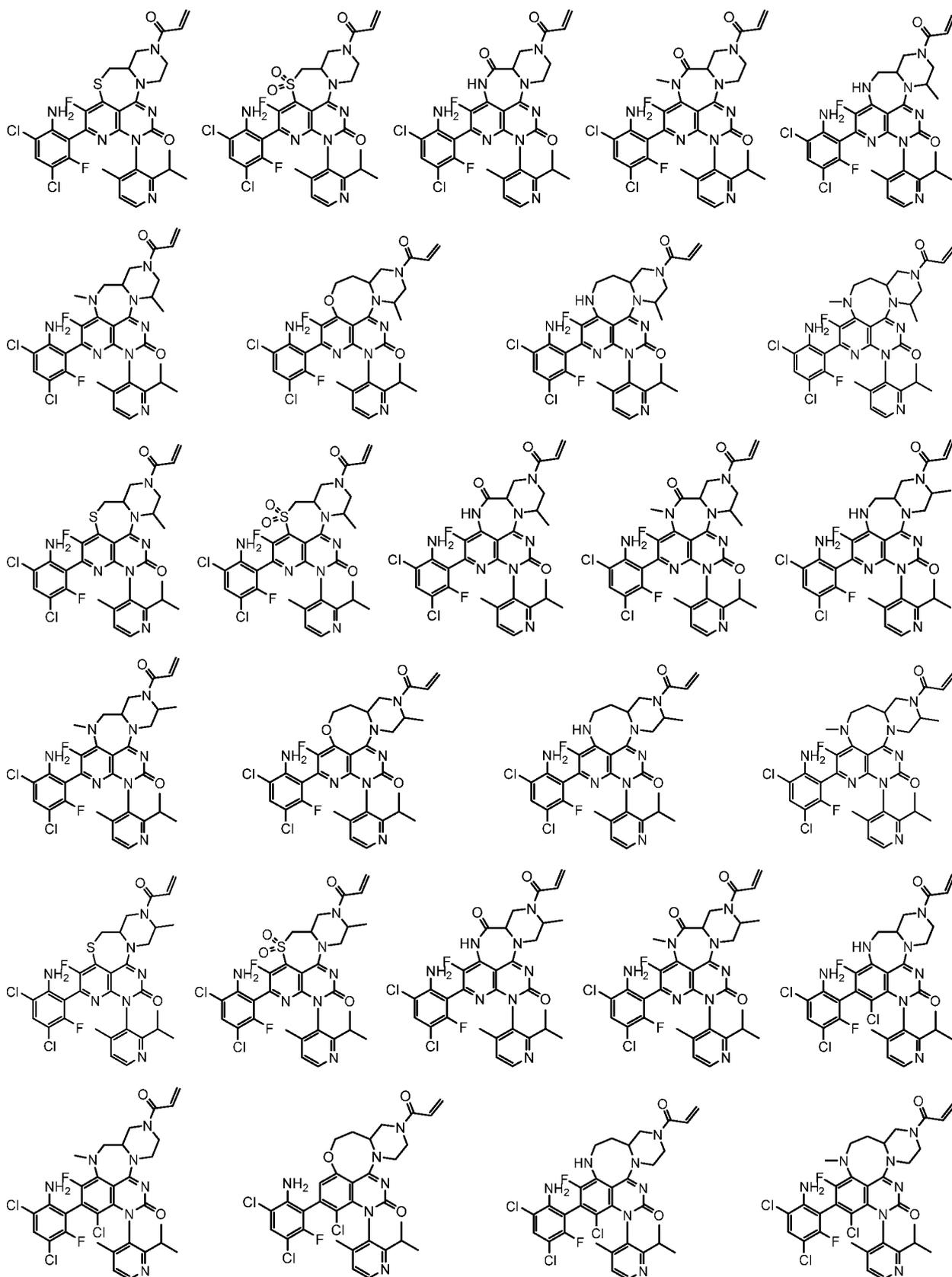


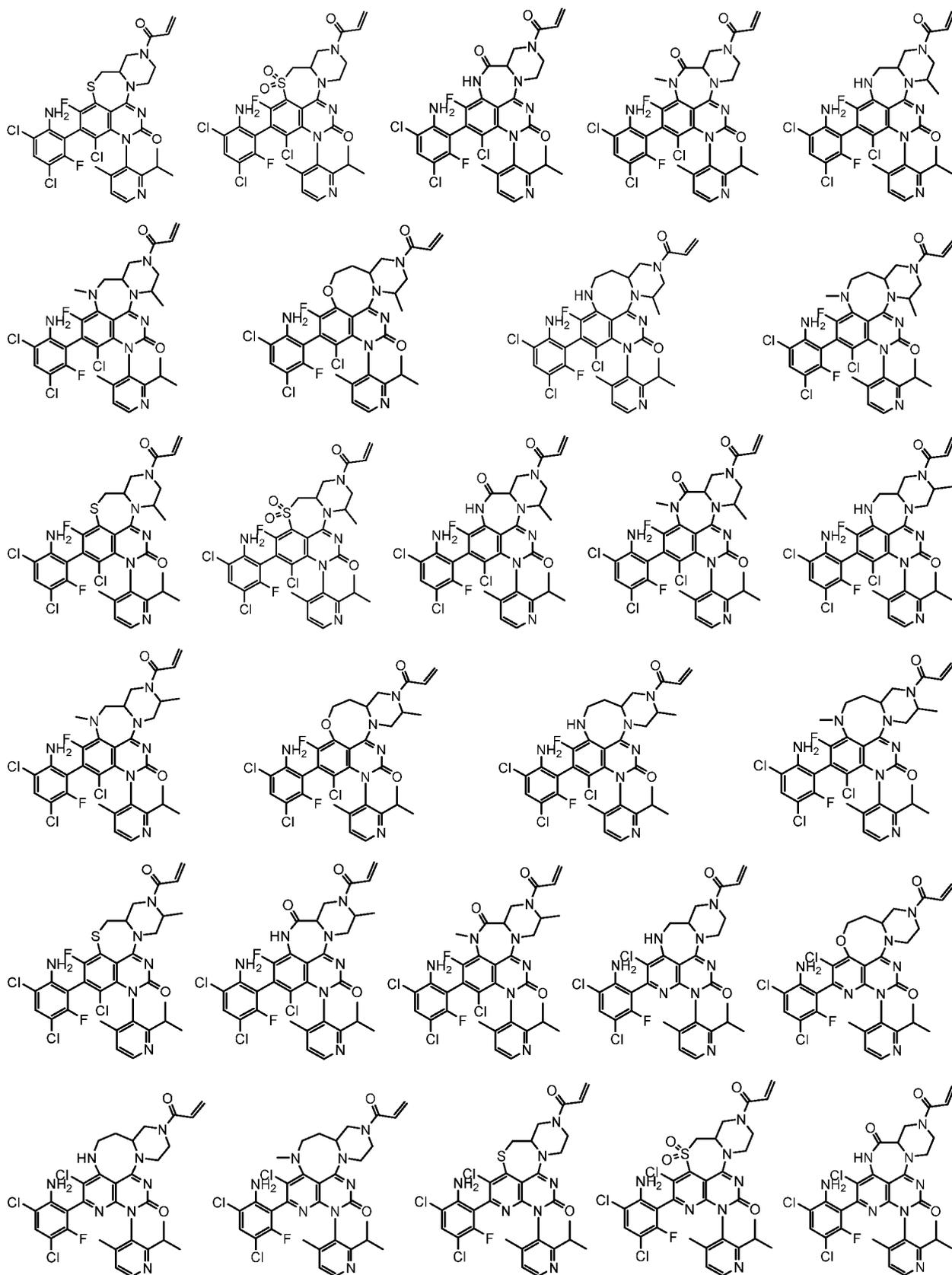


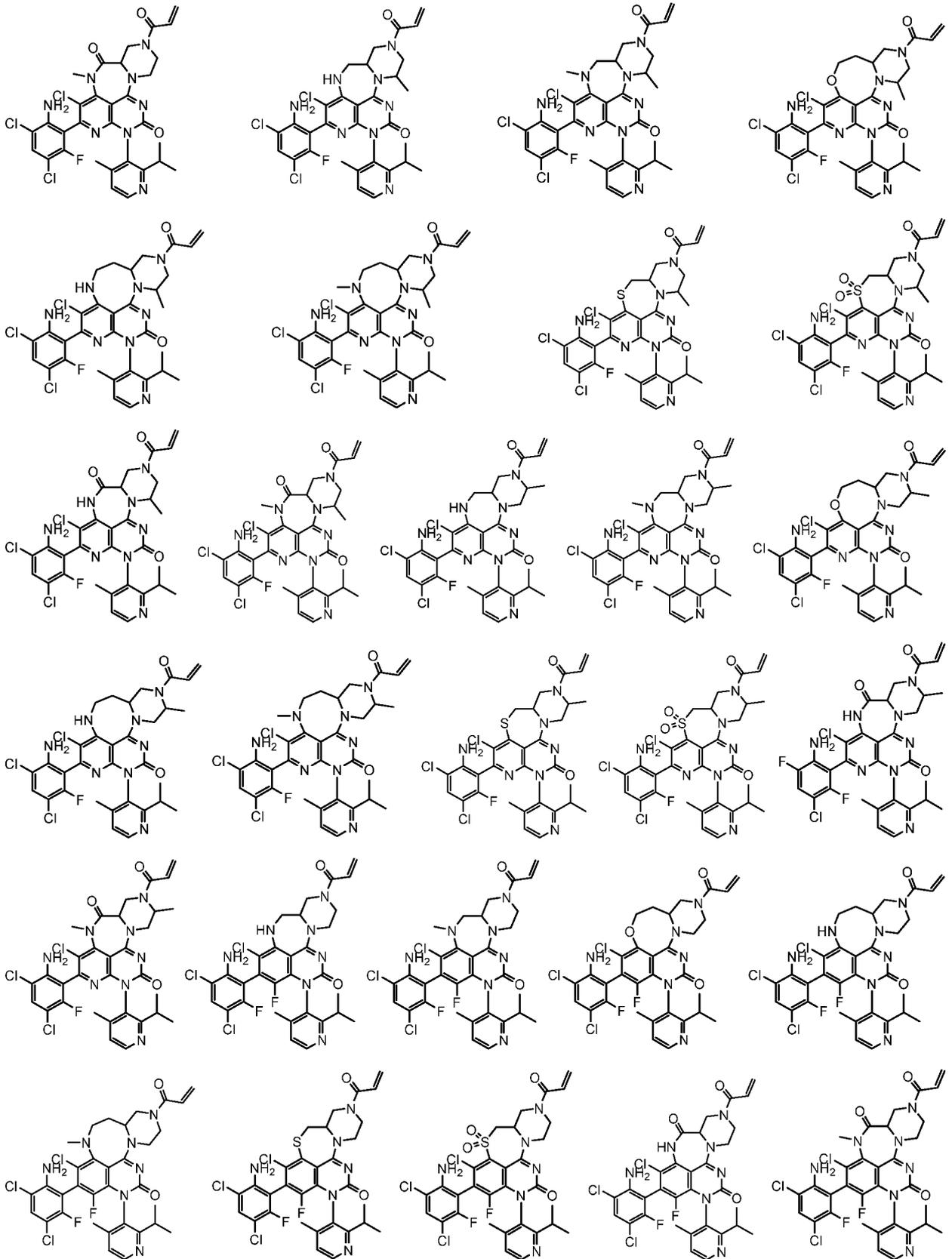


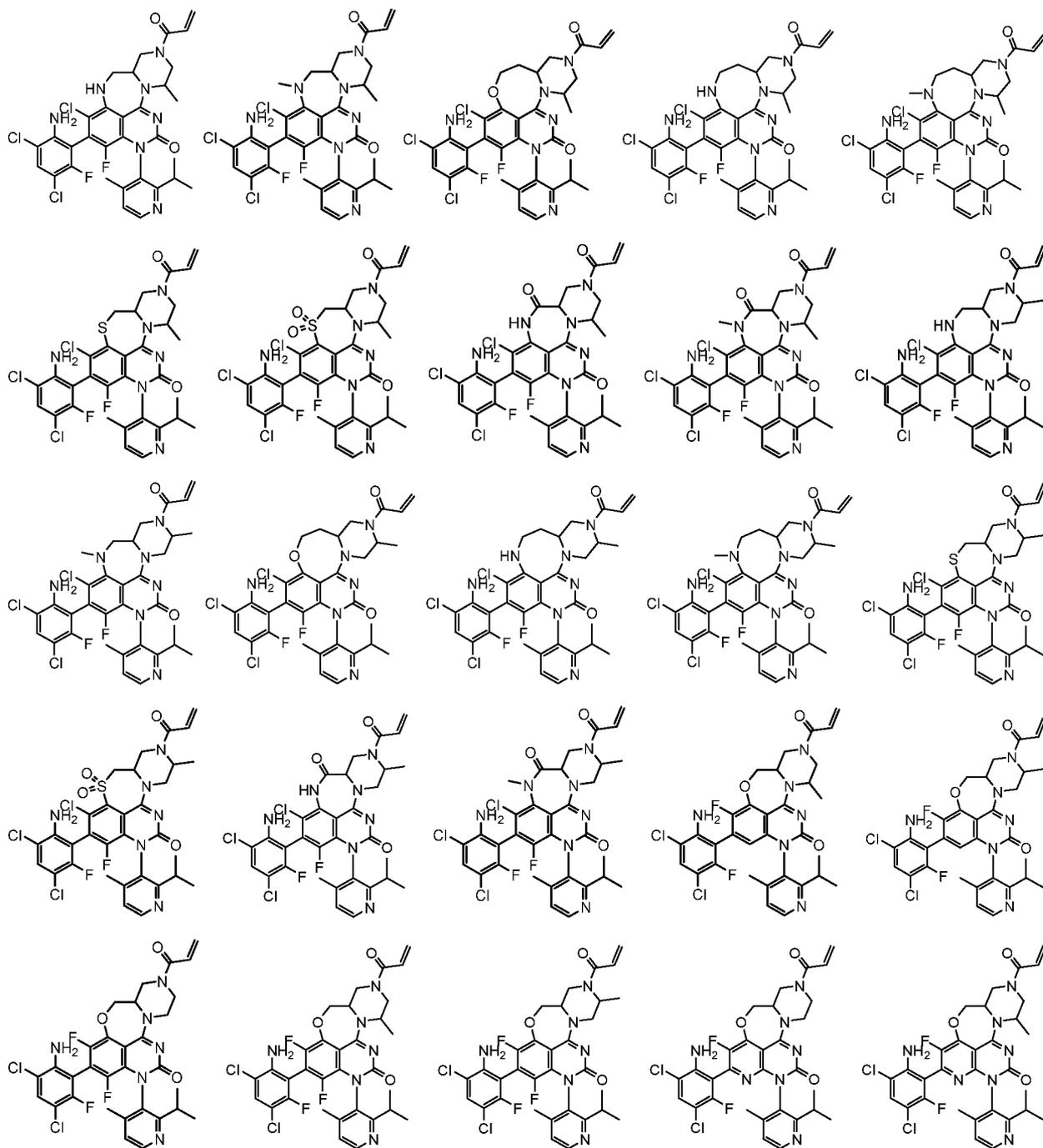


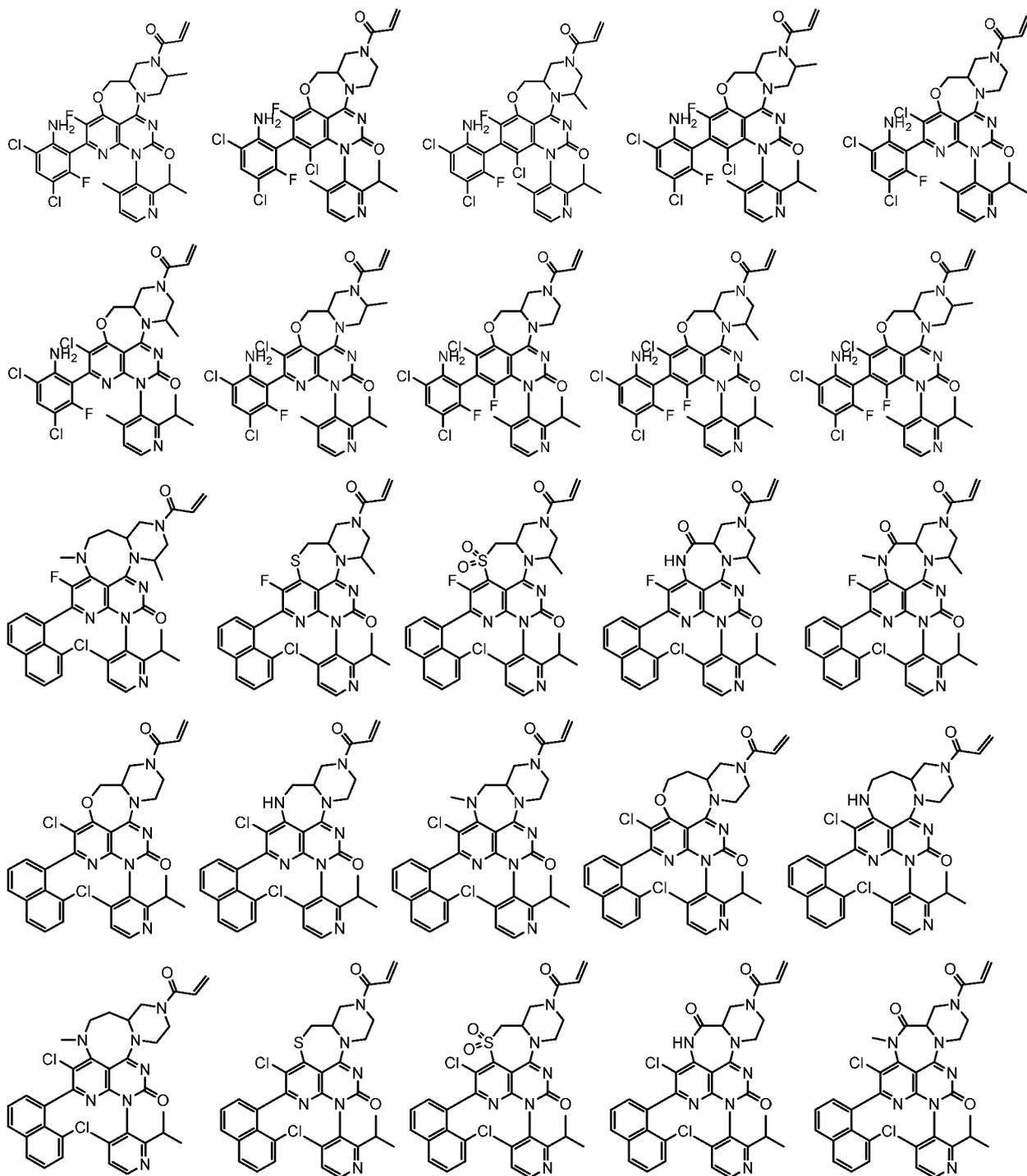


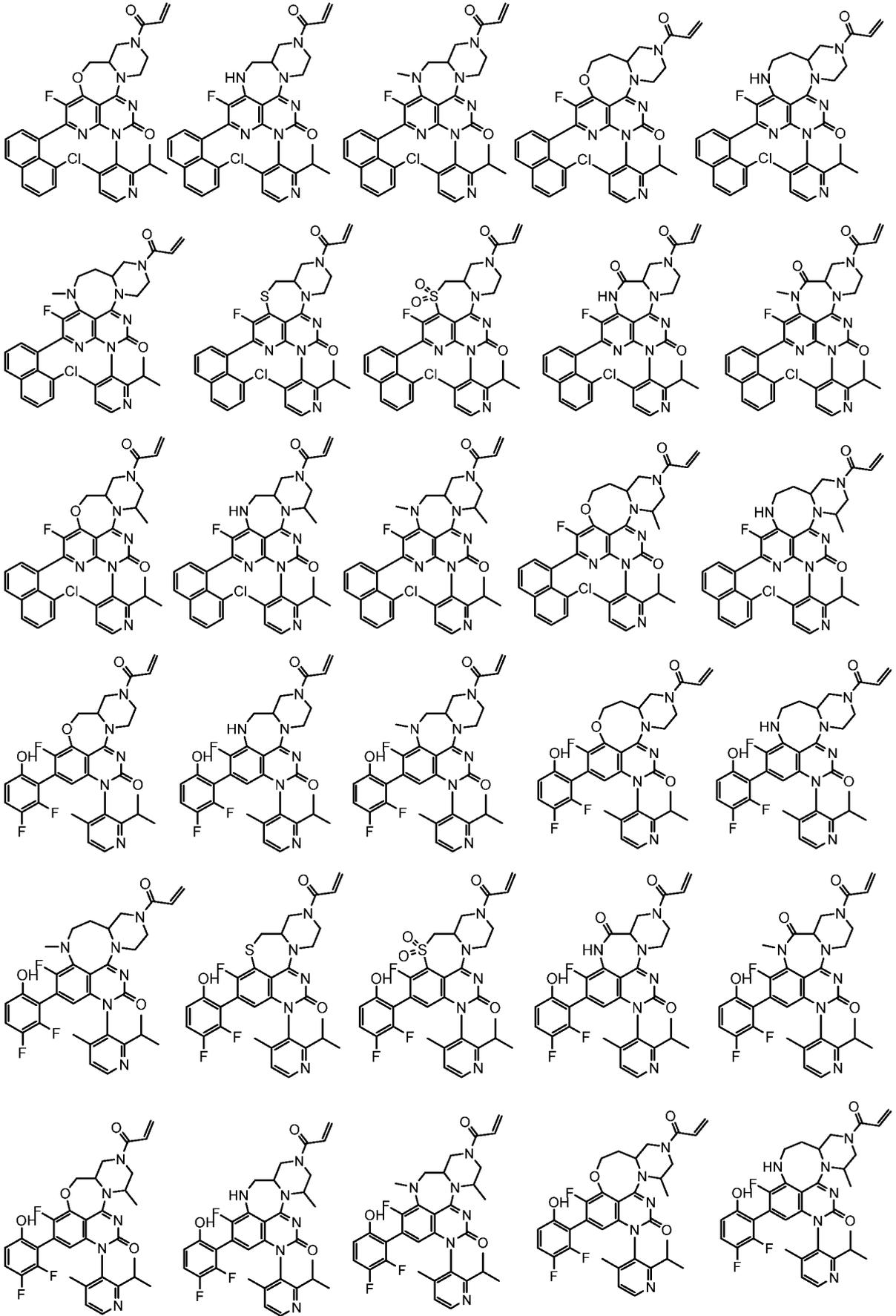


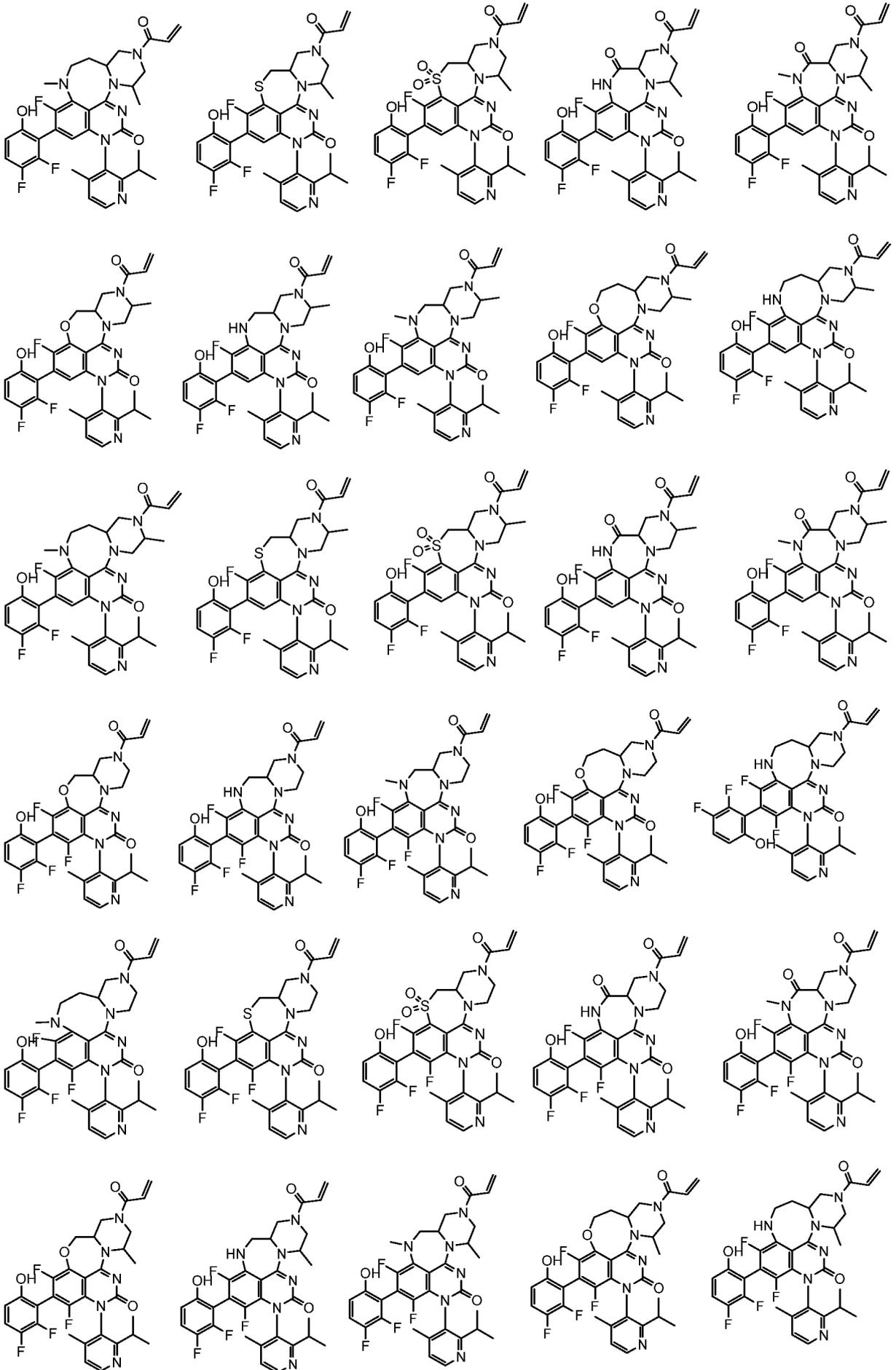


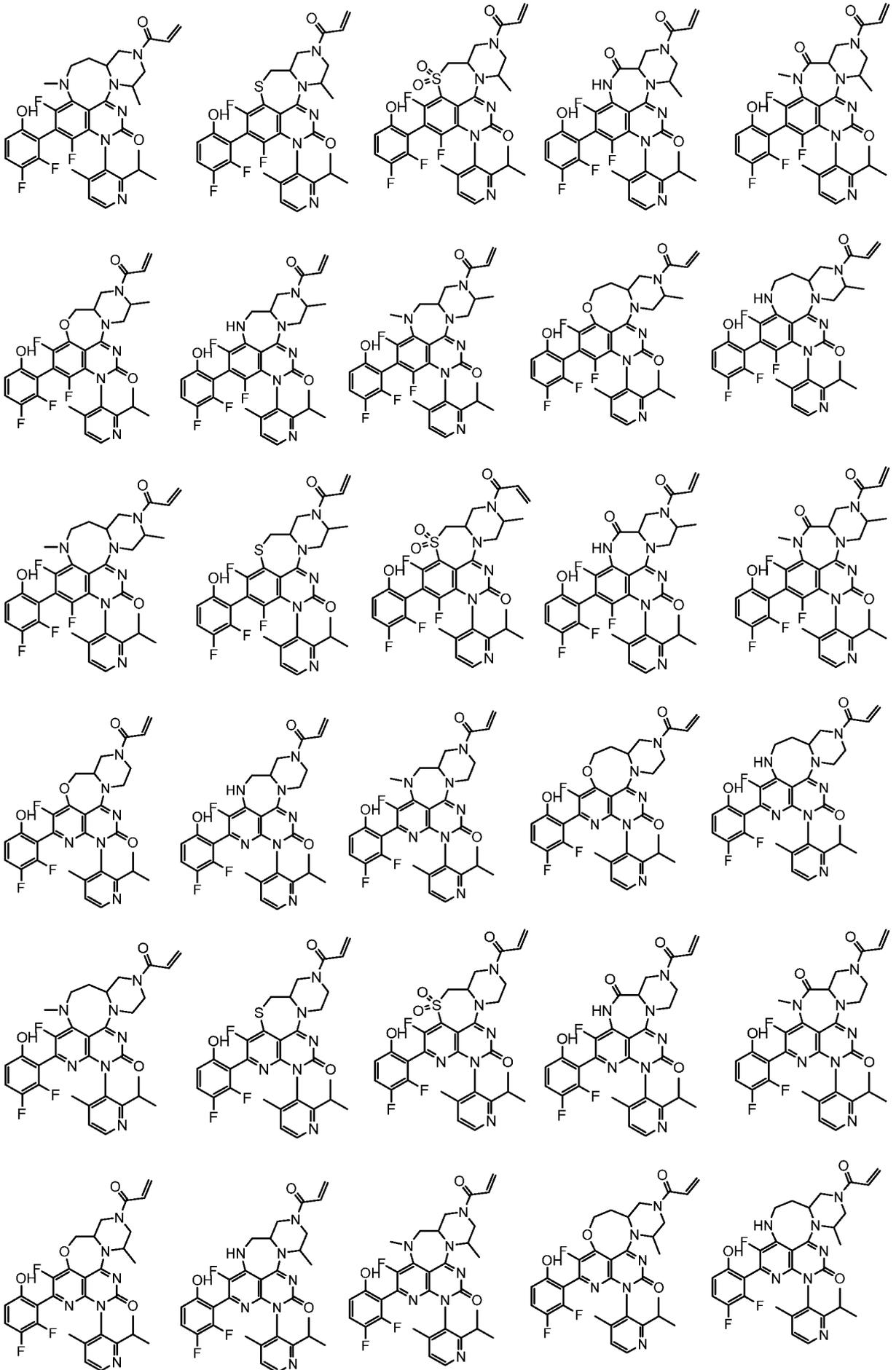


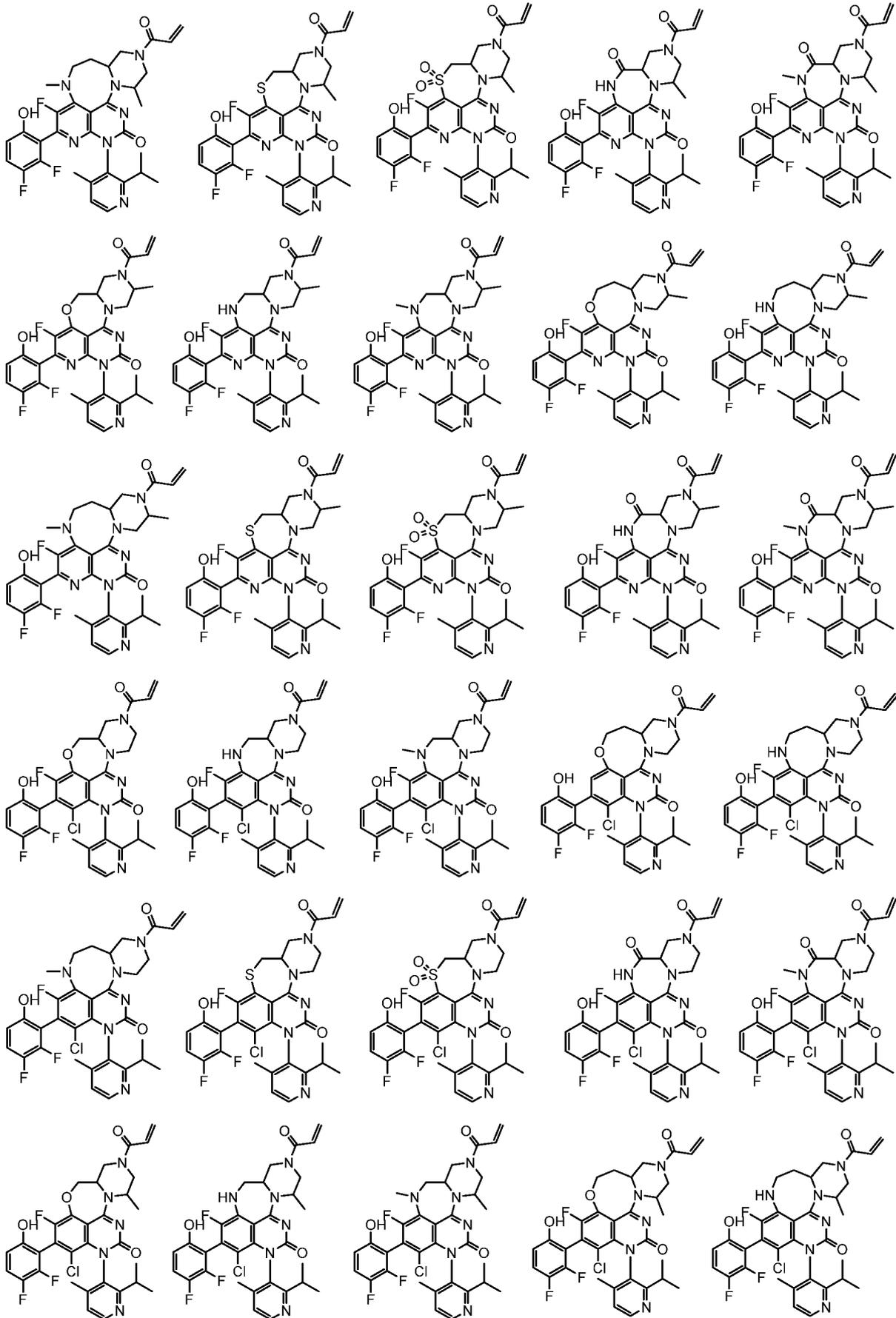


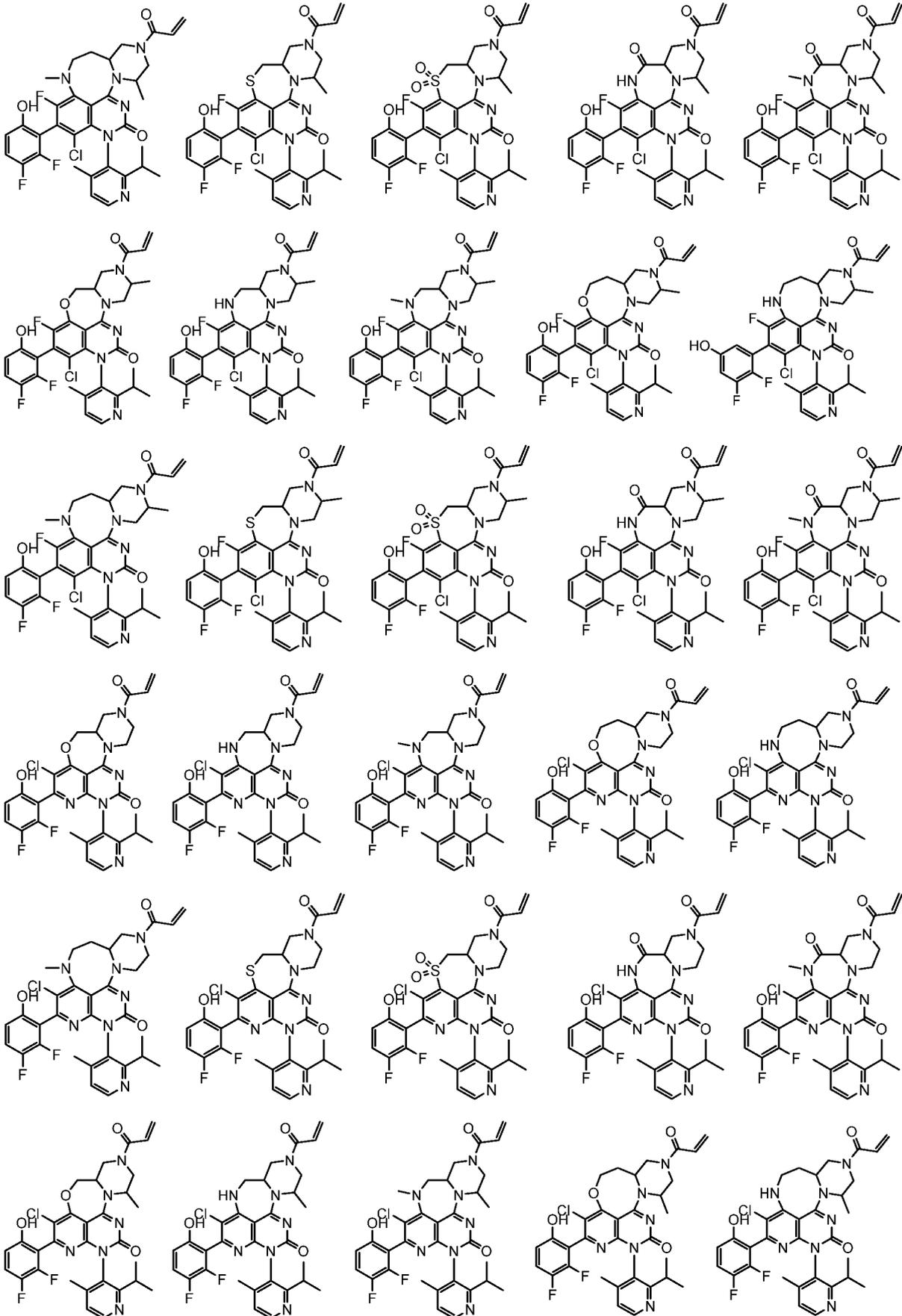


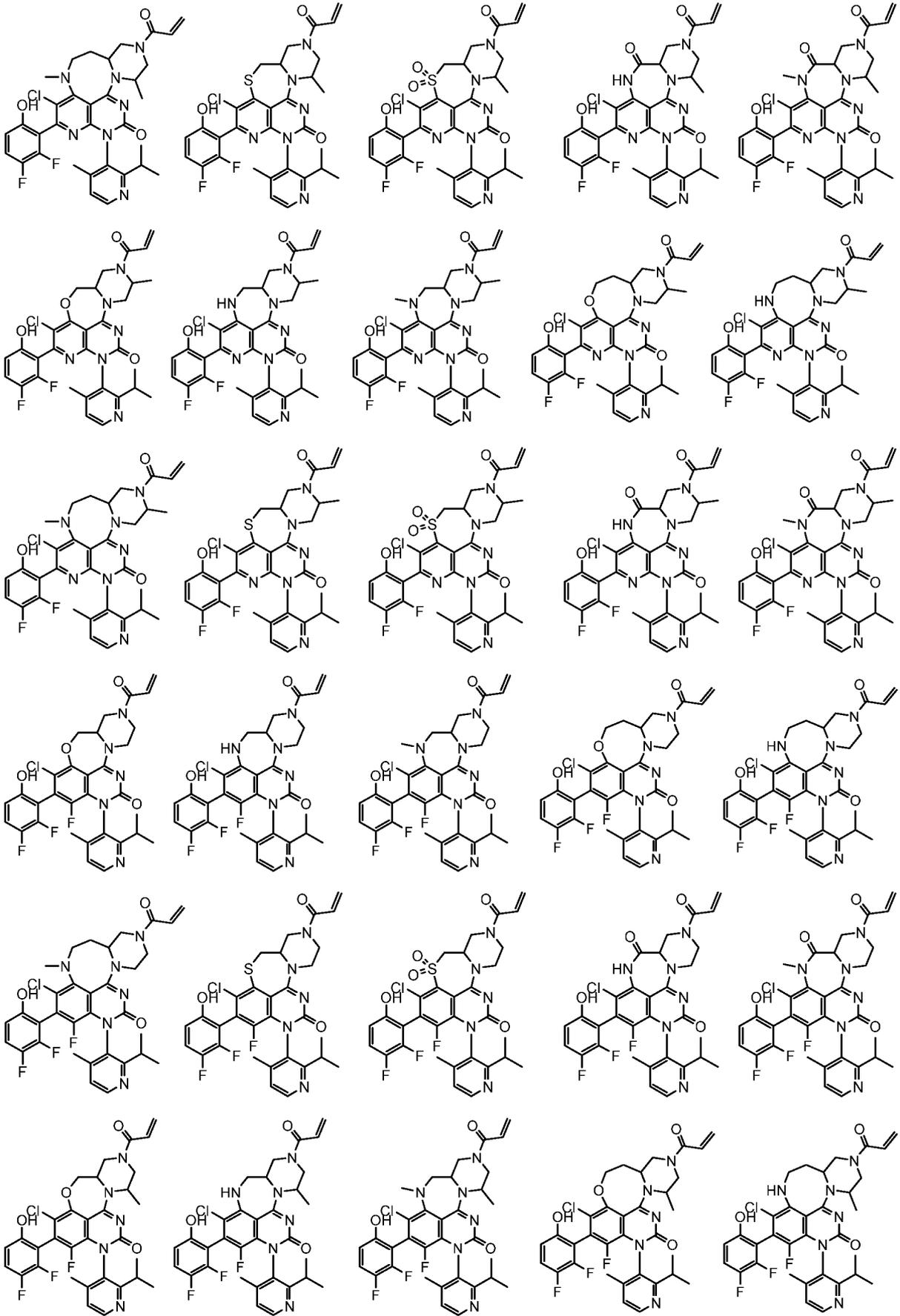


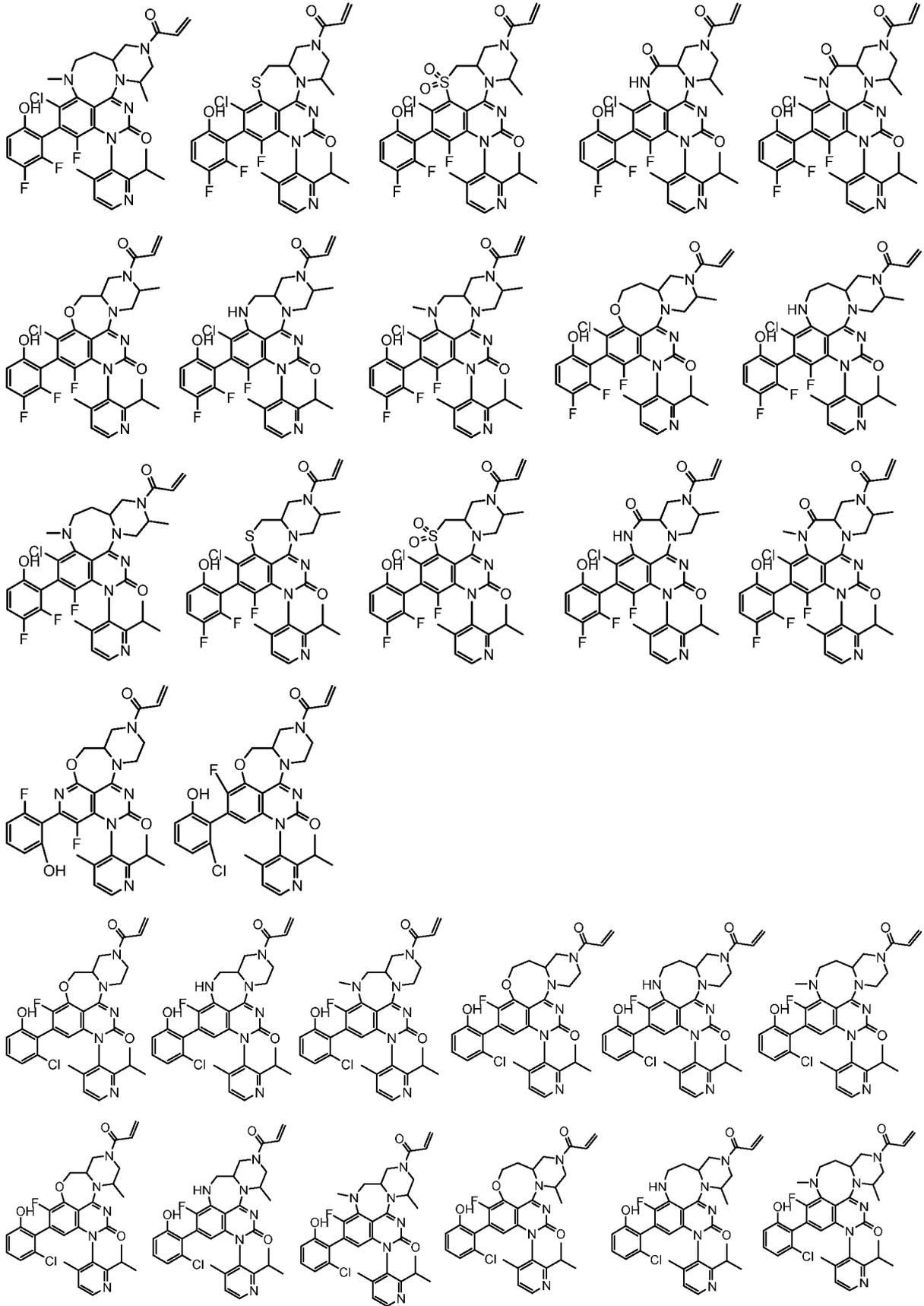


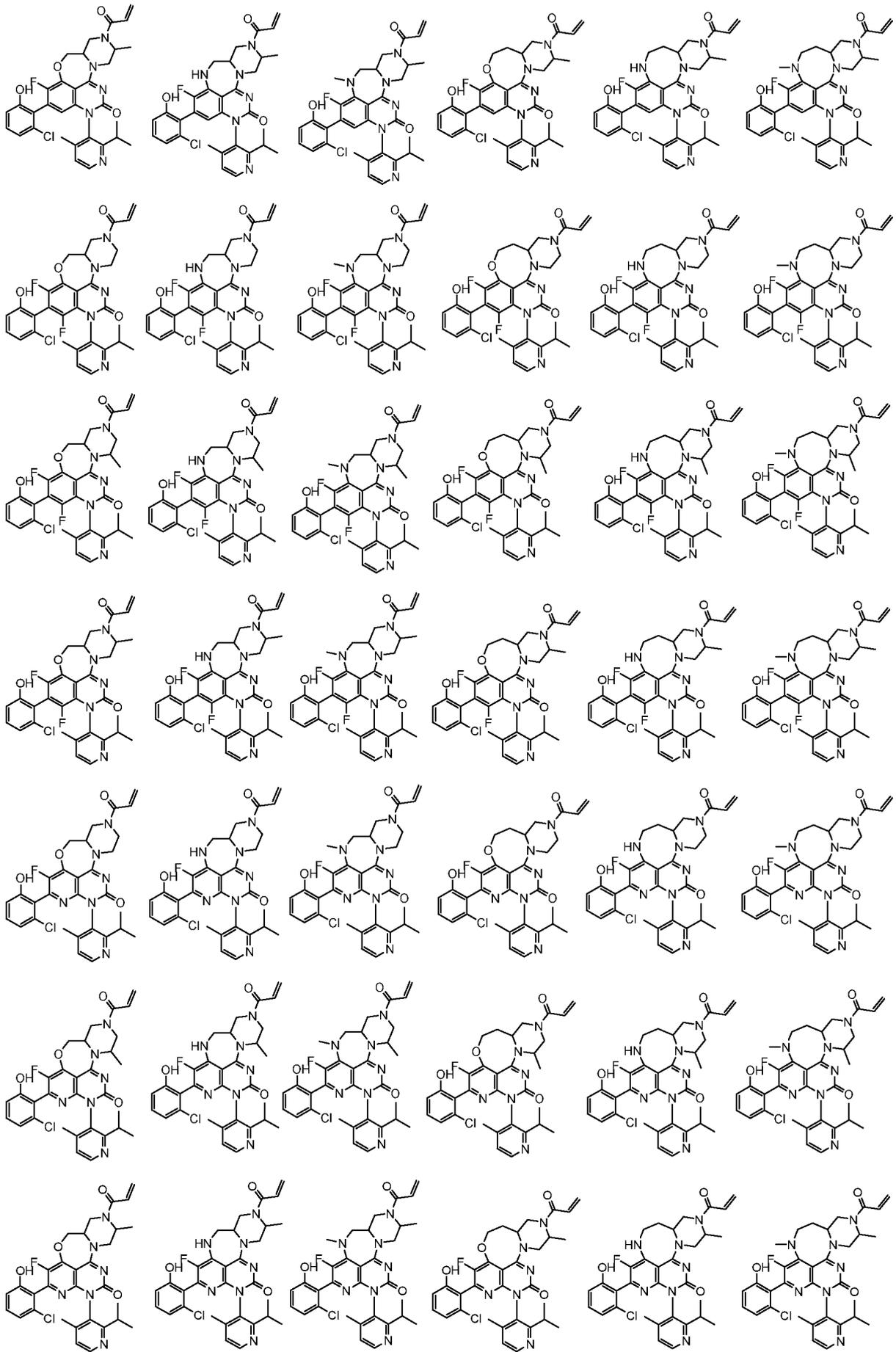


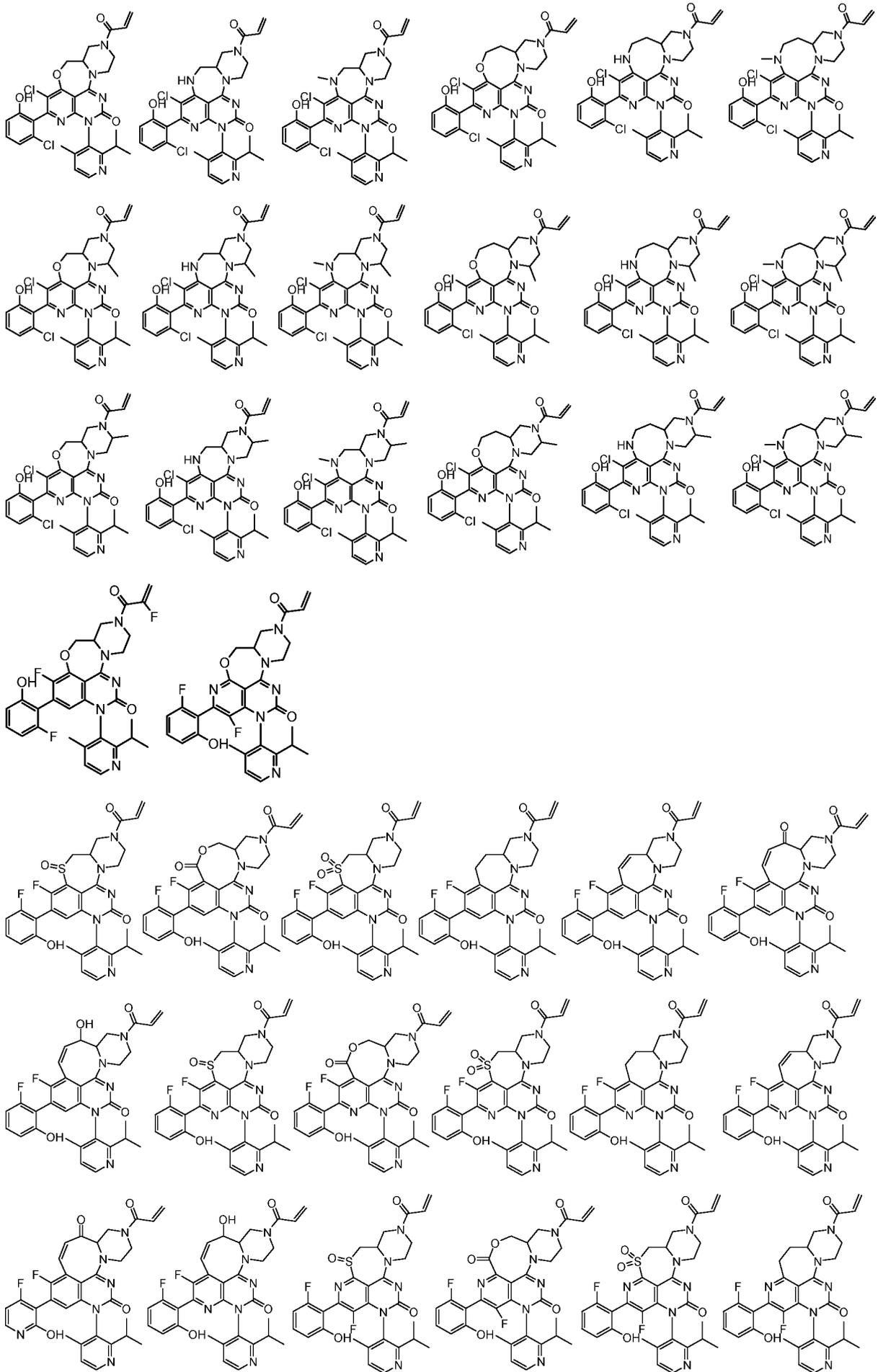


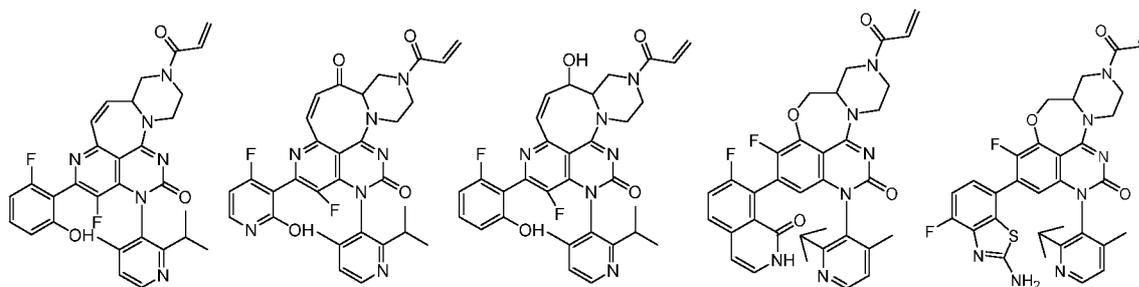












[0063] Настоящее раскрытие также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

[0064] Настоящее раскрытие также относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, или описанной выше фармацевтической композиции при получении лекарственного средства для предупреждения и/или лечения KRAS-G12C-ассоциированного заболевания.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, KRAS-G12C-ассоциированное заболевание выбирают из немелкоклеточного рака легких, колоректального рака толстого кишечника и рака поджелудочной железы.

Определения и описание

[0066] Если не указано иное, то подразумевается, что следующие термины и выражения, используемые в настоящем раскрытии, характеризуются следующими значениями. Если особым образом не определено иное, то конкретный термин или выражение не должны рассматриваться как неопределенные или неоднозначные, а должны истолковываться в соответствии с их общеупотребительным значением. Применительно к торговому наименованию предполагается, что оно относится к соответствующему ему коммерческому продукту или его действующему ингредиенту.

[0067] Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые подходят в рамках здравого медицинского суждения для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблем и осложнений, и соразмерны с приемлемым соотношением польза/риск.

[0068] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему раскрытию, которую получают из соединения, характеризующегося конкретными заместителями согласно настоящему раскрытию, и соответствующей нетоксичной кислоты или основания. Если соединение согласно настоящему раскрытию содержит относительно кислотную функциональную группу, то путем приведения в

контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством основания в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе может быть получена основно-аддитивная соль. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают в себя соли натрия, калия, кальция, аммония, органических аминов или магния, или аналогичные соли. Если соединение согласно настоящему раскрытию содержит относительно основную функциональную группу, то путем приведения в контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе может быть получена кислотно-аддитивная соль. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, радикал бикарбоната, фосфорная кислота, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серная кислота, гидросульфат, йодистоводородная кислота и фосфористая кислота; и соли, полученные из органических кислот, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, субериновая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, *para*-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота и метансульфоновая кислота. Также включены соли аминокислот (например, аргинина) и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Определенные конкретные соединения согласно настоящему раскрытию содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям преобразовываться либо в основно-аддитивные, либо в кислотно-аддитивные соли.

[0069] Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему раскрытию могут быть синтезированы из родительского соединения, содержащего кислотную или основную группу, общепринятыми химическими способами. В общем, такие соли получают следующим способом: осуществление взаимодействия соединения в форме свободной кислоты или основания и стехиометрического количества подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси.

[0070] Соединение согласно настоящему раскрытию может характеризоваться конкретной геометрической или стереоизомерной формой. Все такие соединения подпадают под объем настоящего раскрытия, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры и рацемические смеси, и другие их смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомером или диастереоизомером, которые все подпадают под объем настоящего раскрытия.

Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все указанные изомеры и их смеси подпадают под объем настоящего раскрытия.

[0071] Если не указано иное, то термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

[0072] Если не указано иное, то термин «*цис-транс* изомер» или «геометрический изомер» является результатом неспособности одинарной связи кольцевого атома углерода или двойной связи к свободному вращению.

[0073] Если не указано иное, то термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, молекулы которых имеют два или более хиральных центров, и которые не являются зеркальными отражениями друг друга.

[0074] Если не указано иное, то абсолютная конфигурация стереоцентра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью ().

[0075] Соединения согласно настоящему раскрытию могут присутствовать в особой форме. Если не указано иное, то термин «таутомер» или «таутомерная форма» означает, что различные функциональные изомеры находятся при комнатной температуре в состоянии динамического равновесия и могут быть легко преобразованы друг в друга. Если возможны таутомеры (например, в растворе), то может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонный таутомер, также известный как прототропный таутомер, включает в себя взаимопревращение посредством миграции протона, такую как кето-енольная изомерия и имино-енаминовая изомерия. Валентный таутомер включает в себя взаимопревращение посредством рекомбинации некоторых связывающих электронов. Конкретным примером кето-енольной таутомерии является взаимопревращение между таутомерами пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она.

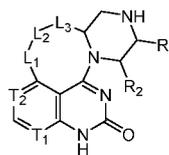
[0076] Соединение согласно настоящему раскрытию может характеризоваться не характерным для природы количественным содержанием атомного изотопа одного или более из атомов, которые составляют соединение. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). Согласно другому примеру, водород может быть замещен дейтерием с формированием дейтерированного лекарственного средства, и сформированная дейтерием и углеродом связь является более крепкой, чем связь, формируемая обычным атомом водорода и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством, дейтерированное лекарственное средство характеризуется преимуществами сниженного токсичного побочного эффекта, повышенной стабильности, усиленной эффективности и увеличенным биологическим временем полувыведения, и т. п. Все изотопные варианты

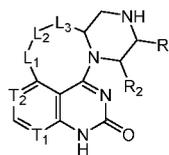
соединений согласно настоящему раскрытию, будь то радиоактивные или нет, охватываются объемом настоящего раскрытия. «Необязательный» или «необязательно» означают, что описанное последующее событие или обстоятельство может, но не обязательно, происходить, и описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

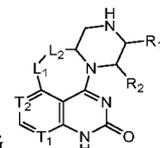
[0077] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителями, которые могут включать в себя варианты дейтерия и водорода при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой кислород (т. е., =O), то это означает, что замещены два атома водорода. Замещение кислородом не происходит на ароматических группах. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен или не замещен заместителем. Если не указано иное, то тип и число заместителей может быть произвольным при условии реальности химической выполнимости.

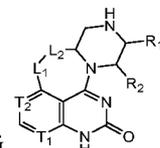
[0078] Если любая переменная (например, R) встречается в химическом строении или структуре соединения более одного раза, то значение переменной определяется независимо в каждом случае. Так, например, если группа замещена 0–2 R, то группа может быть необязательно замещена группами R в количестве до двух, и определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов допускается только в том случае, если комбинация может приводить к стабильному соединению.

[0079] Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, то это означает, что две



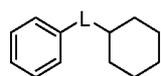
группы связаны напрямую. Например, если L_3 в  представляет собой одинарную связь,

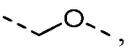
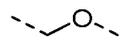


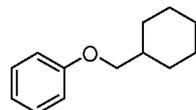
[0080] то это означает, что в действительности структура представляет собой .

[0081] Если не указано, посредством какого атома указанный заместитель присоединен к подлежащей замещению группе, то заместитель может быть присоединен посредством любого атома группы. Например, пиридил в качестве заместителя может быть присоединен к подлежащей замещению группе посредством любого атома углерода на пиридиновом кольце.

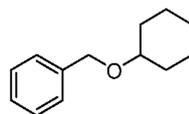
[0082] Если направление связывания указанной связывающей группы не определено, то направление связывания является произвольным. Например, если связывающая группа L в

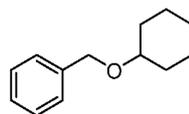


представляет собой , то  может либо связывать бензольное кольцо и циклогексан в направлении считывания слева направо с формированием



, либо связывать бензольное кольцо и циклогексан в направлении, обратном



считыванию слева направо, с формированием . Комбинация связывающей группы, заместителя и/или его варианта допускается только в том случае, если комбинация может проводить к стабильному соединению.

[0083] Если не указано иное, то число атомов в кольце, как правило, определяется как число членов кольца. Например, «5-7-членное кольцо» относится к «кольцу», в котором от 5 до 7 атомов расположены в циклическом порядке.

[0084] Если не указано иное, то термин «C₁₋₆ алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-6 атомов углерода. C₁₋₆ алкил включает в себя C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆ и C₅ алкил, и т.д., и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метенил). Примеры C₁₋₆ алкила включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил), бутил (включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил), пентил (включая *n*-пентил, изопентил и неопентил) и гексил, и т. п.

[0085] Если не указано иное, то термин «C₁₋₅ алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-5 атомов углерода. C₁₋₅ алкил включает в себя C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₅, C₂₋₄ и C₅ алкил, и т. п., и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метенил). Примеры C₁₋₅ алкила включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил), бутил (включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *бутил*) и пентил (включая *n*-пентил, изопентил и неопентил), и т. п.

[0086] Если не указано иное, то термин «C₁₋₄ алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-4 атомов углерода. C₁₋₄ алкил включает в себя без ограничения C₁₋₂, C₁₋₃ и C₂₋₃ алкил, и т. п., и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или

многовалентным (например, метенил). Примеры C_{1-4} алкила включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропи́л (включая *n*-пропи́л и изопропи́л) и бути́л (включая *n*-бути́л, изобути́л, *втор*-бути́л и *трет*-бути́л), и т. п.

[0087] Если не указано иное, то термин « C_{1-3} алки́л» относится к неразветвленной или разветвленной насыщеннóй углеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. C_{1-3} алки́л включает в себя без ограничения C_{1-2} и C_{2-3} алки́л, и т. д., и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метенил). Примеры C_{1-3} алкила включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et) и пропи́л (включая *n*-пропи́л и изопропи́л). Если не указано иное, то « C_{2-8} алкени́л» используется для обозначения неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, содержащей 2-8 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть расположена в любом месте группы. C_{2-8} алкени́л включает в себя C_{2-6} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_4 , C_3 и C_2 алкени́л, и т. д., и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C_{2-8} алкени́ла включают в себя без ограничения этени́л, пропени́л, бутени́л, пентени́л, гексени́л, бутадии́л, 1,3-пентадией́л и 1,3-гексадией́л, и т. п.

[0088] Если не указано иное, то « C_{2-4} алкени́л» используется для обозначения неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, содержащей 2-4 атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть расположена в любом месте группы. C_{2-4} алкени́л включает в себя C_{2-3} , C_4 , C_3 и C_2 алкени́л, и т. п., и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C_{2-4} алкени́ла включают в себя без ограничения этени́л, пропени́л, бутени́л и бутадии́л, и т. п. Если не указано иное, то « C_{2-3} алкени́л» используется для обозначения неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, содержащей 2-3 атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть расположена в любом месте группы. C_{2-3} алкени́л включает в себя C_3 и C_2 алкени́л и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C_{2-3} алкени́ла включают в себя без ограничения этени́л и пропени́л, и т. п.

[0089] Если не указано иное, то « C_{2-4} алкини́л» используется для обозначения неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, содержащей 2-4 атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, которая может быть расположена в любом месте группы. C_{2-4} алкини́л включает в себя C_{2-3} , C_4 , C_3 и C_2 алкини́л, и т. п. Он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C_{2-4} алкини́ла включают в себя без ограничения этини́л, пропи́нил и бутини́л, и т. п.

[0090] Если не указано иное, то «C₂₋₃ алкинил» используется для обозначения неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, содержащей 2-3 атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, которая может быть расположена в любом месте группы. Он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. C₂₋₃ алкинил включает в себя C₃ и C₂ алкинил. Примеры C₂₋₃ алкинила включают в себя без ограничения этинил и пропинил, и т. п.

[0091] Термин «гетероалкил», самостоятельно или в комбинации с другим термином, относится к стабильному неразветвленному или разветвленному алкильному радикалу или его комбинации, состоящему из указанного числа атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома или гетероатомной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и гетероатом азота необязательно кватернизован. Согласно другим вариантам осуществления, гетероатомная группа выбрана из -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- и -S(=O)N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероалкил представляет собой C₁₋₆ гетероалкил. Согласно другим вариантам осуществления, гетероалкил представляет собой C₁₋₃ гетероалкил. Гетероатом или гетероатомная группа могут быть расположены в любом внутреннем положении гетероалкила, включая положение, по которому алкил связан с оставшейся частью молекулы. Тем не менее, термины «алкокси», «алкиламино» и «алкилтио» (или тиоалкокси) представляют собой обычно используемые выражения и относятся к таким алкильным группам, связанным с оставшейся частью молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы, соответственно. Примеры гетероалкила включают в себя без ограничения -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(=O)-CH₃ и -CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃. Максимально два гетероатома могут быть последовательными, например, -CH₂-NH-OCH₃.

[0092] Если не указано иное, то термин «C₁₋₆ алкокси» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-6 атомов углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством атома кислорода. C₁₋₆ алкокси включает в себя C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄ и C₃ алкокси, и т. п. Примеры C₁₋₆ алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (включая *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси), пентилокси (включая *n*-пентилокси, изопентилокси и неопентилокси) и гексилокси, и т. п.

[0093] Если не указано иное, то термин «C₁₋₃ алкокси» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-3 атома углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством атома кислорода. C₁₋₃ алкокси включает в себя C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂ алкокси, и т. п. Примеры C₁₋₃ алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси и пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси), и т. п.

[0094] Если не указано иное, то термин «C₁₋₆ алкиламино» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-6 атомов углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством аминогруппы. C₁₋₆ алкиламино включает в себя C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ и C₂ алкиламино, и т. п. Примеры C₁₋₆ алкиламино включают в себя без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃), -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, и т. п.

[0095] Если не указано иное, то термин «C₁₋₃ алкиламино» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-3 атома углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством аминогруппы. C₁₋₃ алкиламино включает в себя C₁₋₂, C₃ и C₂ алкиламино, и т. п. Примеры C₁₋₃ алкиламино включают в себя без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃ и -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, и т. п.

[0096] Если не указано иное, то термин «C₁₋₆ алкилтио» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-6 атомов углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством атома серы. C₁₋₆ алкилтио включает в себя C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ и C₂ алкилтио, и т. п. Примеры C₁₋₆ алкилтио включают в себя без ограничения -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃ и -SCH₂(CH₃)₂, и т. п.

[0097] Если не указано иное, то термин «C₁₋₃ алкилтио» относится к таким алкильным группам, каждая из которых содержит 1-3 атома углерода и связана с оставшейся частью молекулы посредством атома серы. C₁₋₃ алкилтио включает в себя C₁₋₃, C₁₋₂ и C₃ алкилтио, и т. п. Примеры C₁₋₃ алкилтио включают в себя без ограничения -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃ и -SCH₂(CH₃)₂, и т. п.

[0098] Если не указано иное, то «C₃₋₆ циклоалкил» относится к циклической насыщенной углеводородной группе, состоящей из 3-6 атомов углерода, включая моноциклические и бициклические кольцевые системы. C₃₋₆ циклоалкил включает в себя C₃₋₅ циклоалкил, C₄₋₅ циклоалкил, C₅₋₆ циклоалкил, и т. п., и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₃₋₆ циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, и т. п.

[0099] Если не указано иное, то термин «3-6 членный гетероциклоалкил», самостоятельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 3-6 кольцевых атомов, из которых 1, 2, 3 или 4 кольцевые атома являются

гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из O, S и N, а оставшиеся представляют собой атомы углерода. Атом азота необязательно кватернизован, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т. е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). Термин включает в себя моноциклические и бициклические системы, где бициклическая система включает в себя спироциклические, конденсированные и связанные мостиковой связью кольца. Кроме того, применительно к «3-6 членному гетероциклоалкилу», гетероатом может занимать положение, по которому гетероциклоалкил связан с оставшейся частью молекулы. 3-6-Членный гетероциклоалкил включает в себя 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный, 6-членный гетероциклоалкил, и т. п. Примеры 3-6-членного гетероциклоалкила включают в себя без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, и т. д.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил, и т. д.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, и т. д.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, и т. д.), морфолинил (включая 3-морфолинил, 4-морфолинил, и т. д.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, и т. д.

[0100] Если не указано иное, то согласно настоящему раскрытию термины «C₆₋₁₀ ароматическое кольцо» и «C₆₋₁₀ арил» применяются взаимозаменяемо. Термин «C₆₋₁₀ ароматическое кольцо» и «C₆₋₁₀ арил» относятся к циклической углеводородной группе, состоящей из 6-10 атомов углерода и характеризующейся конъюгированной системой π-электронов. Группа может быть моноциклической, конденсированной бициклической или конденсированной трициклической системой, где кольца являются ароматическими. Группа может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным, и C₆₋₁₀ арил включает в себя C₆₋₉, C₉, C₁₀ и C₆ арильные группы, и т. д. Примеры C₆₋₁₀ арила включают в себя без ограничения фенил, нафтил (включая 1-нафтил, 2-нафтил, и т. д.).

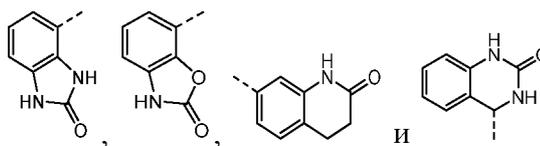
[0101] Если не указано иное, то согласно настоящему раскрытию термины «5-10-членное ароматическое кольцо» и «5-10-членный гетероарил» применяются взаимозаменяемо. Термин «5-10-членный гетероарил» относится к циклической группе, состоящей из 5-10 кольцевых атомов и характеризующейся конъюгированной системой π-электронов, в которой 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов являются гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода. Группа может быть моноциклической, конденсированной бициклической или конденсированной трициклической системой, где кольца являются ароматическими. Атом азота необязательно

кватернизован, и гетероатомы азота и серы необязательно окислены (т. е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). 5-10-Членный гетероарил может быть связан с оставшейся частью молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-10-Членный гетероарил включает в себя 5-8-членные, 5-7-членные, 5-6-членные, 5-членные и 6-членные гетероарильные группы, и т. д. Примеры 5-10-членного гетероарила включают в себя без ограничения пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, и т. д.), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил, и т. д.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, и т. д.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, и т. д.), триазолил (включая 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил, и т. д.), тетразолил, изоксазолил (включая 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, и т. д.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, и т. д.), фуранил (включая 2-фуранил, 3-фуранил, и т. д.), тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил, и т. д.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, и т. д.), пиразинил, пиримидинил (включая 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, и т. д.), бензотиазолил (включая 5-бензотиазолил, и т. д.), пуринил, бензимидазолил (включая 2-бензимидазолил, и т. д.), бензоксазолил, индолил (включая 5-индолил, и т. д.), изохинолинил (включая 1-изохинолинил, 5-изохинолинил, и т. д.), хиноксалинил (включая 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, и т. д.) или хинолил (включая 3-хинолил, 6-хинолил, и т. д.).

[0102] Если не указано иное, то согласно настоящему раскрытию термины «5-6-членное гетероароматическое кольцо» и «5-6-членный гетероарил» применяются взаимозаменяемо. Термин «5-6-членный гетероарил» относится к моноциклической группе, состоящей из 5-6 кольцевых атомов и характеризующейся конъюгированной системой π-электронов, в которой 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов являются гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода. Атом азота необязательно кватернизован, и гетероатомы азота и серы необязательно окислены (т. е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). 5-6-Членный гетероарил может быть связан с оставшейся частью молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-6-Членный гетероарил включает в себя 5-членный и 6-членный гетероарил. Примеры 5-6-членного гетероарила включают в себя без ограничения пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, и т. д.), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил, и т. д.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, и т. д.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, и т. д.), триазолил (включая 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил, и т. д.), тетразолил, изоксазолил (включая 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, и т. д.), тиазолил

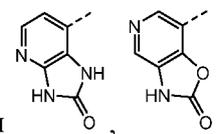
(включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, и т. д.), фуранил (включая 2-фуранил, 3-фуранил, и т. д.), тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил, и т. д.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, и т. д.), пирозинил, или пиримидинил (включая 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, и т. д.).

[0103] Если не указано иное, то «бензо-5-6-членный гетероциклоалкил» относится к двойной конденсированной кольцевой структуре, сформированной путем соединения фенила, гетероцикла и 5-6-членного гетероциклоалкила, и заместитель может быть связан с другими структурами посредством бензольного кольца или 5-6-членного гетероциклоалкильного кольца. Примеры бензо-5-6-членного гетероциклоалкила

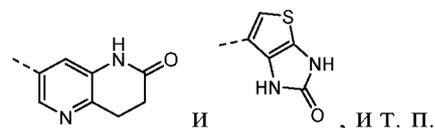


включают в себя без ограничения , , и т. п.

[0104] Если не указано иное, то «конденсированный с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членный гетероциклоалкил» относится к двойной конденсированной кольцевой структуре, сформированной путем соединения 5-6-членного гетероарила и гетероцикла и 5-6-членного гетероциклоалкила, и заместитель может быть связан с другими структурами посредством 5-6-членного гетероарильного или 5-6-членного гетероциклоалкильного кольца. Примеры



бензо-5-6 членного гетероциклоалкила включают в себя без ограничения



и , и т. п.

[0105] Если не указано иное, то C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает в себя любой из конкретных случаев с количеством атомов углерода от n до $n+m$. Например, C_{1-12} включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} . Кроме того, может быть включен любой диапазон в пределах от n до $n+m$. Например, C_{1-12} включает в себя C_{1-3} , C_{1-6} , C_{1-9} , C_{3-6} , C_{3-9} , C_{3-12} , C_{6-9} , C_{6-12} и C_{9-12} . По аналогии, $n-n+m$ -членные кольца означают, что число атомов в кольце составляет от n до $n+m$. Например, 3-12-членное кольцо включает в себя 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо. $n-n+m$ -членные кольца также означают любой диапазон в пределах от n до $n+m$. Например, 3-12-членное кольцо включает в себя 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо.

[0106] Соединения согласно настоящему раскрытию могут быть получены целым рядом способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, сформированные путем их комбинации с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают в себя без ограничения примеры согласно настоящему раскрытию.

[0107] Растворитель, используемый в настоящем раскрытии, может быть коммерчески доступным. Следующие сокращения используются в настоящем раскрытии: CDCl_3 представляет собой дейтерированный хлороформ; CD_3OD представляет собой дейтерированный метанол; DMSO-d_6 представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид; TBS представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил.

[0108] Соединения поименованы в соответствии с традиционными в данной области техники правилами наименования или с использованием программного обеспечения ChemDraw®, и для коммерчески доступных соединений их названия приведены в соответствии с каталогом поставщика.

Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

[0109] Настоящая заявка более подробно описана ниже посредством примеров. Тем не менее, это ни в коем случае не ограничивает в нежелательной форме объем настоящей заявки. Хотя настоящая заявка была подробно описана в настоящем документе, и конкретные примеры также были раскрыты, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные варианты осуществления могут быть внесены различные изменения и модификации без отступления от существа и объема настоящей заявки.

[0110] Пример 1: Получение соединения 1

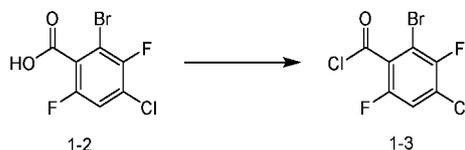
[0111] Стадия 1: Получение соединения 1-2



[0112] Диизопропилэтиламин (1,34 г, 10,33 ммоль, 1,80 мл) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Полученный раствор охлаждали до -78°C , и по каплям добавляли к нему *n*-бутиллитий (2,5 М, 47,78 мл). После завершения добавления, систему нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Систему охлаждали до -78°C , и добавляли к ней раствор соединения 1-1 (10 г, 51,94 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Систему перемешивали при -78°C в течение 4 ч. К системе добавляли раствор 1,2-

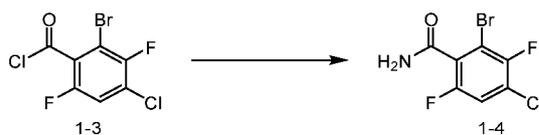
дибромтетрахлорэтана (33,82 г, 103,87 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Систему перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему гасили добавлением воды (500 мл) и оставляли отстаиваться для разделения. Водную фазу промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (3×30 мл) и подкисляли до $\text{pH} = 2$ добавлением 2н водного раствора соляной кислоты (появлялся осадок). Систему экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этанол/этилацетат (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 1-2 в форме бледно-желтой смолы.

[0113] Стадия 2: Получение соединения 1-3



[0114] Соединение 1-2 (12 г, 44,21 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (150 мл), и последовательно по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (8,42 г, 66,31 ммоль, 5,80 мл) и 1 каплю *N,N*-диметилформамида при 0°C . После завершения добавления, систему перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения 1-3, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0115] Стадия 3: Получение соединения 1-4

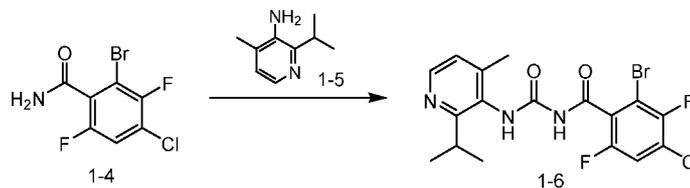


[0116] Соединение 1-3 (12,8 г, 44,15 ммоль) растворяли в безводном диоксане (100 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору раствор аммиака в метаноле (7 М, 31,54 мл) при 0°C . После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–30%) с получением соединения 1-4 в форме бледно-желтого твердого вещества.

[0117] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 269,9.

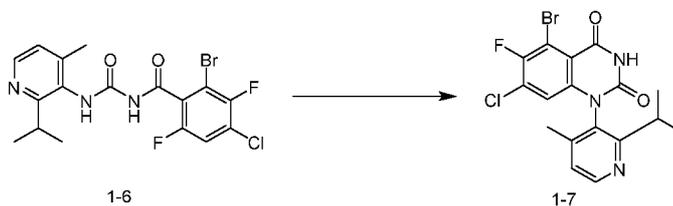
[0118] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H).

[0119] Стадия 4: Получение соединения 1-6



[0120] Соединение 1-4 (6 г, 22,18 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтано (60 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (3,94 г, 31,06 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до половины объема и охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли к ней раствор соединения 1-5 (3,50 г, 23,29 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (30 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт сушили в условиях вакуума с получением соединения 1-6 в форме белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

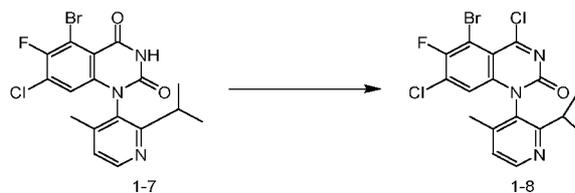
[0121] Стадия 5: Получение соединения 1-7



[0122] Соединение 1-6 (9 г, 20,15 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (150 мл), и добавляли к полученному раствору бис(триметилсилил)амид натрия (1 М, 40,30 мл) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 1 ч. Систему вливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–30%) с получением соединения 1-7 в форме светло-белого твердого вещества.

[0123] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,58 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 6 Гц, 1H), 2,86–2,80 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,05-0,98 (м, 6 H)

[0124] Стадия 6: Получение соединения 1-8



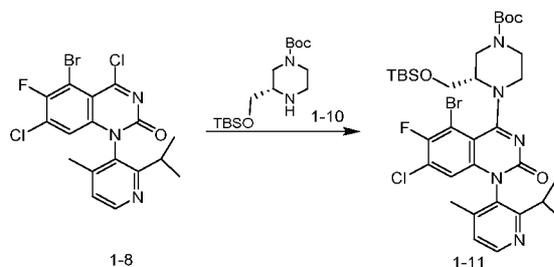
[0125] Соединение 1-7 (6 г, 14,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (150 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору диизопропилэтиламин (7,27 г, 56,25 ммоль) и оксихлорид фосфора (8,62 г, 56,25 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Систему гасили путем вливания в воду со льдом (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0126] Стадия 7: Получение соединения 1-10



[0127] Соединение 1-9 (3 г, 13,87 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору имидазол (1,42 г, 20,81 ммоль) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (2,30 г, 15,26 ммоль) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 1-10 в форме бесцветного масла.

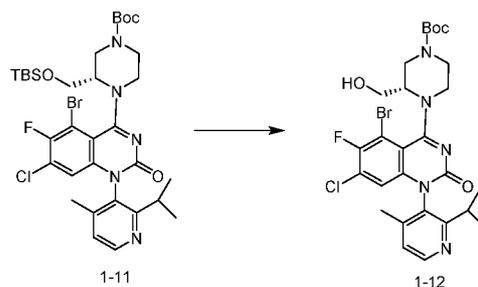
[0128] Стадия 8: Получение соединения 1-11



[0129] Соединение 1-8 (5 г, 11,23 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтано (50 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору диизопропилэтиламин (1,89 г, 14,60 ммоль, 2,54 мл) и раствор соединения 1-10 (3,71 г, 11,23 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5 мл)

при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную систему разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир 88/этилацетат (об./об.) = 0–75%) с получением соединения 1-11 в форме бледно-желтой смолы.

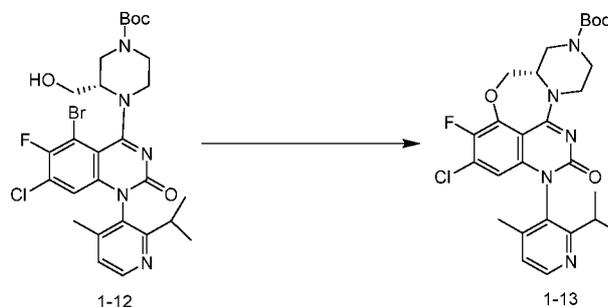
[0130] Стадия 9: Получение соединения 1-12



[0131] Соединение 1-11 (6,5 г, 8,79 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл), и добавляли к полученному раствору фторид тетрабутиламмония (1 М, 10,55 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 30–90%) с получением соединения 1-12 в форме бледно-желтого твердого вещества.

[0132] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,84 (с, 1H), 8,57-8,55 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 5H), 2,26-2,23 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 3H), 1,42 (с, 9 H), 1,11-1,04 (м, 6H)

[0133] Стадия 10: Получение соединения 1-13

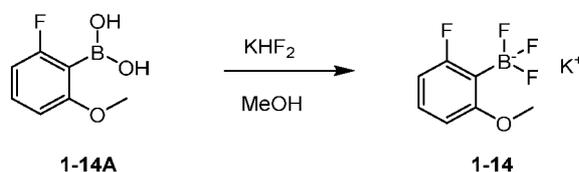


[0134] Соединение 1-12 (400 мг, 640,07 мкмоль) растворяли в толуоле (10 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору трис(дипалладий)дипалладий (36,80 мг, 64,01 мкмоль), 4,5-бис-дифенилфосфин-9,9-диметилксантен (74,07 мг, 128,01 мкмоль) и карбонат калия (271,73 мг, 1,28 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч

в атмосфере аргона. Систему фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методами колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир 88/этилацетат (об./об.) = 75–100%) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: YMC Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 52%–82%) с получением соединения 1-13 (время удерживания согласно HPLC: 9,5 мин), которое концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 1-13 в форме белого твердого вещества.

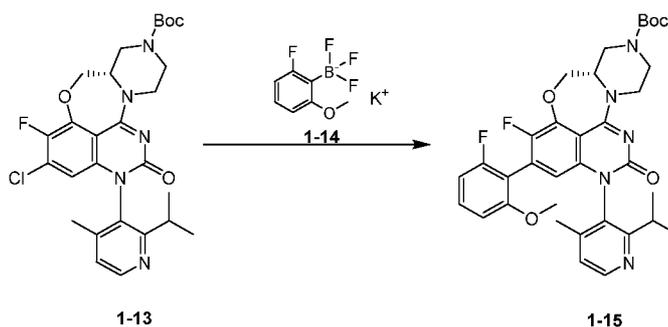
[0135] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 544,3.

[0136] Стадия 11: Получение соединения 1-14



[0137] Соединение 1-14А (2 г, 11,77 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл), и добавляли к полученному раствору гидрофторид калия (4,5 М в воде, 8 мл) с появлением белого осадка. После завершения добавления, мутную систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Систему фильтровали, и последовательно промывали осадок на фильтре водой (2 × 5 мл) и ацетонитрилом (5 мл). Полученный неочищенный продукт сушили в условиях вакуума с получением соединения 1-14 в форме белого твердого вещества.

[0138] Стадия 12: Получение соединения 1-15

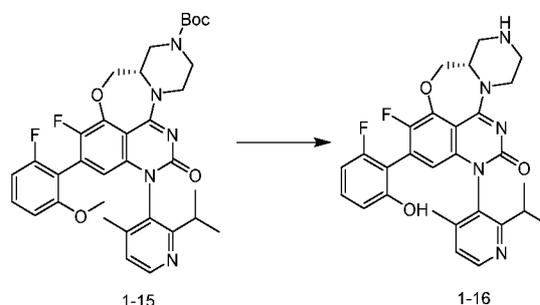


[0139] Соединение 1-13 (30 мг, 55,15 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 1-14 (51,18 мг, 220,58 мкмоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (5,26 мг, 11,03 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (3,17 мг, 5,51 мкмоль) и карбонат калия (30,49 мг, 220,58 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 1-15 в форме бледно-желтого твердого вещества.

[0140] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 634,3.

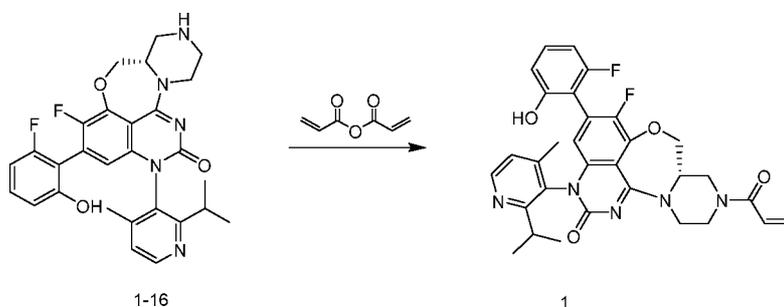
[0141] Стадия 13: Получение соединения 1-16



[0142] Соединение 1-15 (20 мг, 31,56 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (0,5 М в дихлорметане, 378,74 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 4 ч. К системе добавляли метанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали, а затем лиофилизировали с получением соединения 1-16 в форме светло-желтого твердого вещества (гидробромид).

[0143] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 520,3.

[0144] Стадия 14: Получение соединения 1



[0145] Соединение 1-16 (8 мг, 13,32 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) и акриловый ангидрид (0,2 М, 99,92 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. К системе добавляли метанол (1 мл) и гидроксид лития (0,2 М, 0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему концентрировали, разбавляли метанолом (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Условия разделения: хроматографическая колонка: YMC Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм;

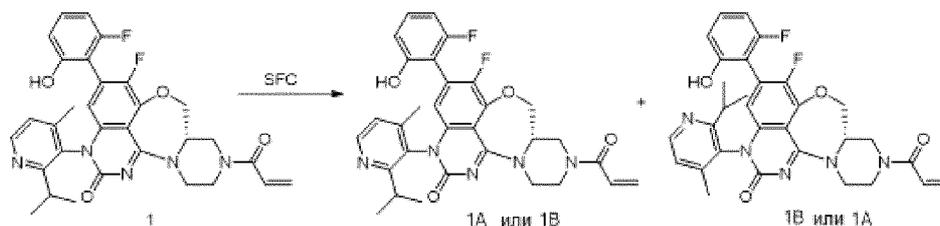
подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 29%–59%) с получением соединения 1 (время удерживания согласно HPLC: 9,5 мин).

[0146] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 574,4.

[0147] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 3H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,68-3,46 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,23-1,21 (м, 3 H), 1,21-1,07 (м, 3 H).

[0148] ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) -115,93, -139,68.

[0149] Стадия 15: Расщепление изомеров соединения 1



[0150] Диастереоизомер соединения 1 (16 мг, 27,89 мкмоль) очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Неу-этанол]; % этанола: 30%–30%). После концентрирования, получали соединение 1А (пик 1) и соединение 1В (пик 2).

[0151] Соединение 1А

[0152] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 3H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,68-3,46 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,23-1,21 (м, 3 H), 1,21-1,07 (м, 3 H)

[0153] ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) -115,93, -139,68.

[0154] Время удерживания согласно HPLC: 6,443 мин.

[0155] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 150 × 4,6 мм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,05% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 0%–95% 10 мин, 95% 5 мин; скорость потока: 1,0 мл/мин.

[0156] Время удерживания согласно SFC: 3,436 мин.

[0157] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,05% DEA)], % изопропанола: 5%–40% за 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 574,4.

[0158] Соединение 1В

[0159] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,51 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 3H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,68-3,46 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,23-1,21 (м, 3 H), 1,21-1,07 (м, 3 H)

[0160] Время удерживания согласно HPLC: 6,498 мин.

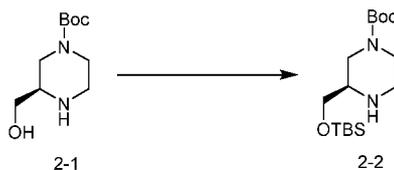
[0161] Условия разделения: хроматографическая колонка: Waters Xbridge C18 3,5 мкм, $150 \times 4,6$ мм; температура колонки: 40°C ; подвижная фаза: вода (0,05% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 0%–95% 10 мин, 95% 5 мин; скорость потока: 1,0 мл/мин.

[0162] Время удерживания согласно SFC: 3,780 мин.

[0163] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 $100 \times 4,6$ мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C ; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)],% изопропанола: 5%–40% за 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин. MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 574,4$.

[0164] Пример 2: Получение соединения 2

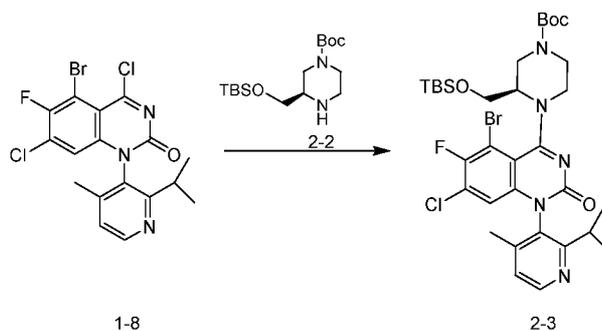
[0165] Стадия 1: Получение соединения 2-2



[0166] Соединение 2-1 (2,4 г, 11,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору имидазол (1,13 г, 16,65 ммоль) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (2,17 г, 14,43 ммоль) при 0°C . После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 2-2 в форме бесцветного масла.

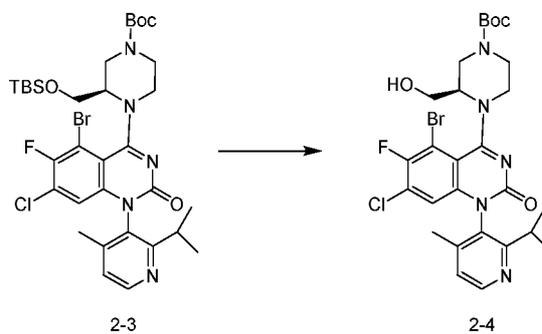
[0167] ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,02-3,85 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,06 (с, 6 H).

[0168] Стадия 2: Получение соединения 2-3



[0169] Соединение 1-8 (2 г, 4,49 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (20 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору диизопропилэтиламин (4,65 г, 35,92 ммоль, 6,26 мл) и раствор соединения 2-2 (1,48 г, 4,49 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную систему разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир 88/этилацетат (об./об.) = 0–75%) с получением соединения 2-3 в форме бледно-желтой смолы.

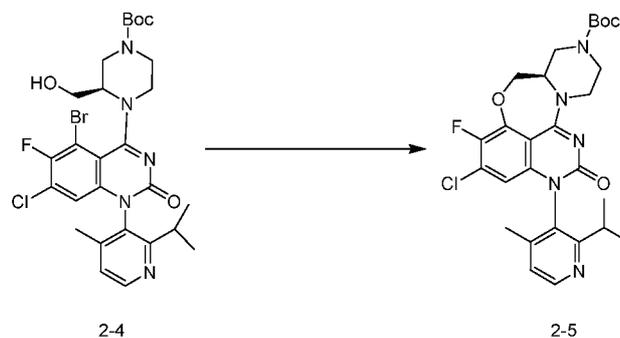
[0170] Стадия 3: Получение соединения 2-4



[0171] Соединение 2-3 (3,00 г, 4,06 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл), и добавляли к полученному раствору фторид тетрабутиламмония (1,17 г, 4,46 ммоль) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 30–90%) с получением соединения 2-4 в форме бледно-желтого твердого вещества.

[0172] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,84 (с, 1H), 8,57-8,55 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 4H), 2,26-2,23 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,11-1,04 (м, 6H)

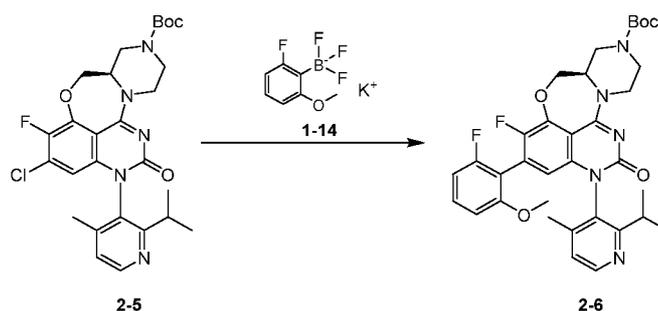
[0173] Стадия 4: Получение соединения 2-5



[0174] Соединение 2-4 (400 мг, 640,07 мкмоль) растворяли в толуоле (10 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору трис(дипалладий)дипалладий (36,80 мг, 64,01 мкмоль), 4,5-бис-дифенилфосфин-9,9-диметилксантен (74,07 мг, 128,01 мкмоль) и карбонат калия (271,73 мг, 1,28 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Систему фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методами колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 75–100%) и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: YMC Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 52%–82%) с получением соединения 1-13 (время удерживания согласно HPLC: 9,5 мин), которое концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 2-5 в форме белого твердого вещества.

[0175] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 544,3.

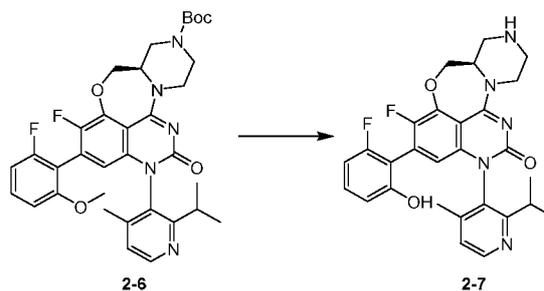
[0176] Стадия 5: Получение соединения 2-6



[0177] Соединение 2-5 (15 мг, 27,57 мкмоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 1-14 (19,19 мг, 82,72 мкмоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (2,63 мг, 5,51 мкмоль), трис(дипалладий)дипалладий (1,59 мг, 2,76 мкмоль) и карбонат калия (11,43 мг, 82,73 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ag. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на

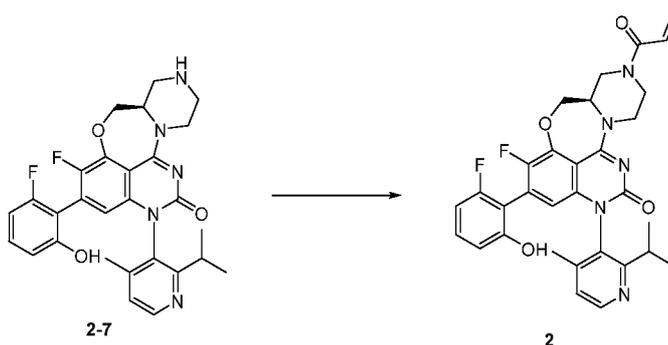
силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 2-6 в форме бледно-желтого твердого вещества.

[0178] Стадия 6: Получение соединения 2-7



[0179] Соединение 2-6 (15 мг, 23,67 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (0,5 М в дихлорметане, 236,71 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 4 ч. К системе добавляли метанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали, а затем лиофилизировали с получением соединения 2-7 в форме светло-желтого твердого вещества (гидробромид).

[0180] Стадия 7: Получение соединения 2

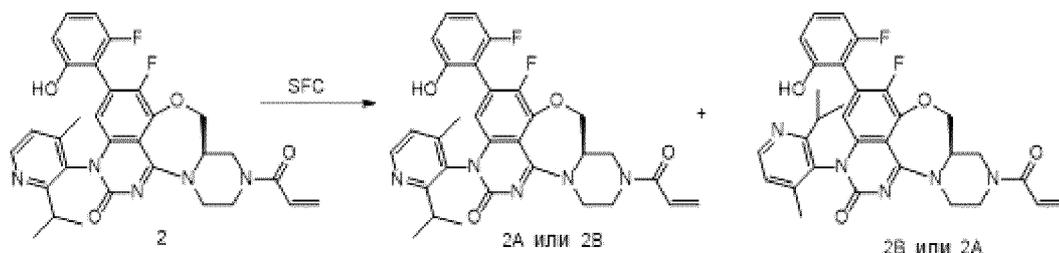


[0181] Соединение 2-7 (14 мг, 26,95 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 мл) и акриловый ангидрид (0,2 М, 161,68 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. К системе добавляли метанол (1 мл) и гидроксид лития (0,2 М, 0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему концентрировали, разбавляли метанолом (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: YMC Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 29%–59% 9,5 мин) с получением соединения 2.

[0182] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,51 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 3H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,68-3,46 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,23-1,21 (м, 3H), 1,21-1,07 (м, 3H)

[0183] MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 574,4.

[0184] Стадия 8: Получение соединений 2A и 2B



[0185] Диастереоизомер соединения 2 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 35%). После концентрирования, получали соединение 2A (пик 1) и соединение 2B (пик 2).

[0186] Соединение 2A:

[0187] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,51 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,73-4,31 (м, 4H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,68-3,46 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,23-1,05 (м, 6 H)

[0188] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) $\delta = -115,6$ (с, 1F), $-139,6$ (с, 1F)

[0189] MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 574,4.

[0190] Время удерживания согласно HPLC: 6,91 мин.

[0191] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0192] Время удерживания согласно SFC: 1,657 мин.

[0193] Условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralpakAD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[0194] Соединение 2B:

[0195] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,40 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 6,58-6,45 (м, 2H), 6,25-6,15 (м, 1H), 6,01-5,91 (м, 1H), 5,75-

5,70 (м, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,63-4,21 (м, 4H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,60-3,37 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 3H), 1,13-0,95 (м, 6 H)

[0196] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) $\delta = -115,7$ (с, 1F), $-139,6$ (с, 1F)

[0197] MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 574,4$.

[0198] Время удерживания согласно HPLC: 6,91 мин.

[0199] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0200] Время удерживания согласно SFC: 1,844 мин.

[0201] Условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralpakAD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

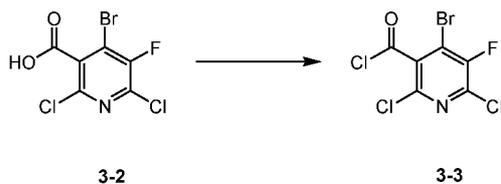
[0202] Пример 3: Получение соединения 3

[0203] Стадия 1: Получение соединения 3-2



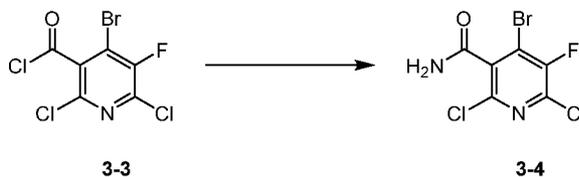
[0204] Диизопропилэтиламин (861,66 мг, 6,67 ммоль, 1,16 мл) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл). Полученный раствор охлаждали до -78°C , и по каплям добавляли к нему *n*-бутиллитий (2,5 М, 26,67 мл). После завершения добавления, систему нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Систему охлаждали до -78°C , и добавляли к ней раствор соединения 3-1 (7 г, 33,33 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Систему перемешивали при -78°C в течение 4 ч. К системе добавляли раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (21,71 г, 66,67 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Систему перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему гасили добавлением воды (200 мл) и оставляли отстаиваться для разделения. Водную фазу промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (3 × 30 мл) и подкисляли до pH = 2 добавлением 2 н водного раствора соляной кислоты (происходило выпадение осадка). Систему экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали петролейным эфиром (20 мл) с получением соединения 3-2.

[0205] Стадия 2: Получение соединения 3-3



[0206] Соединение 3-2 (9 г, 31,15 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (80 мл), и последовательно по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (5,93 г, 46,73 ммоль, 4,09 мл) и 1 каплю N,N-диметилформамида при 0°C. После завершения добавления, систему перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 3-3, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

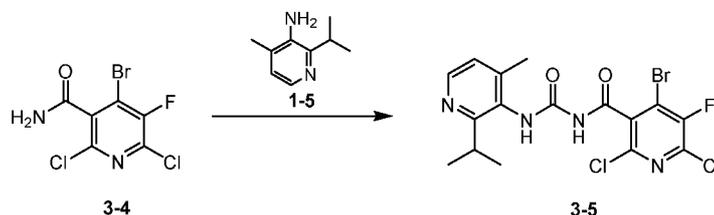
[0207] Стадия 3: Получение соединения 3-4



[0208] Соединение 3-3 (9 г, 29,28 ммоль) растворяли в безводном диоксане (80 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору раствор аммиака в метаноле (7 М, 20 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Систему концентрировали, разбавляли водой (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2 × 10 мл) и сушили в условиях вакуума с получением соединения 3-4.

[0209] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H)

[0210] Стадия 4: Получение соединения 3-5

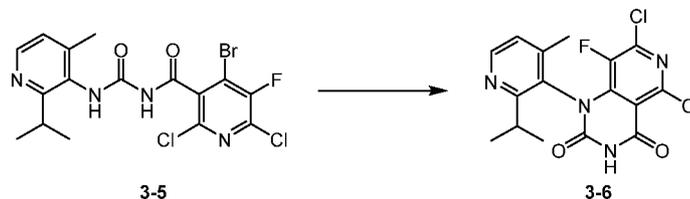


[0211] Соединение 3-4 (7,5 г, 26,05 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтане (80 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (4,63 г, 36,47 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до половины объема и охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли к ней раствор соединения 1-5 (4,11 г, 27,35 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл). После завершения добавления, систему

перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт сушили в условиях вакуума с получением соединения 3-5, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0212] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 465,0.

[0213] Стадия 5: Получение соединения 3-6

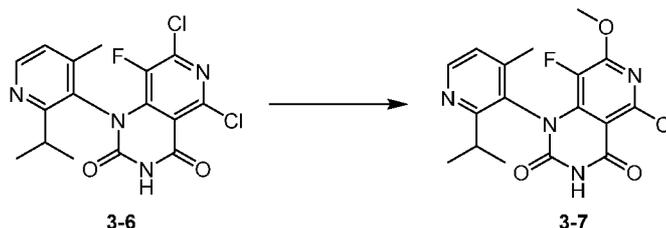


[0214] Соединение 3-5 (12 г, 20,68 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл), и добавляли к полученному раствору бис(триметилсилил)амид калия (1 М, 45,51 мл) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 1 ч. Систему вливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–70%) с получением соединения 3-6.

[0215] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,42 (ушир., 1H), 8,53 (д, J = 4,8, 1H), 7,27 (д, J = 4,8, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,09-1,03 (м, 6H)

[0216] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 383,0.

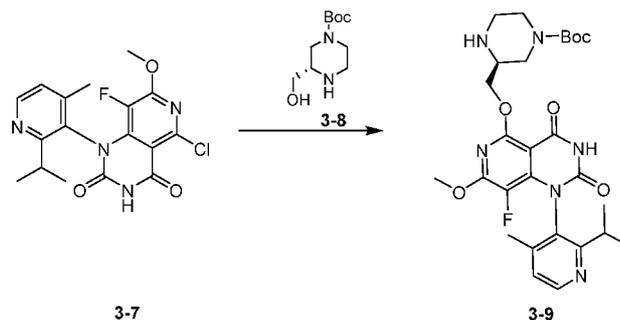
[0217] Стадия 6: Получение соединения 3-7



[0218] Соединение 3-6 (1,5 г, 3,91 ммоль) растворяли в метаноле (35 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору метоксид натрия (465,23 мг, 8,61 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения 3-7, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0219] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 379,0.

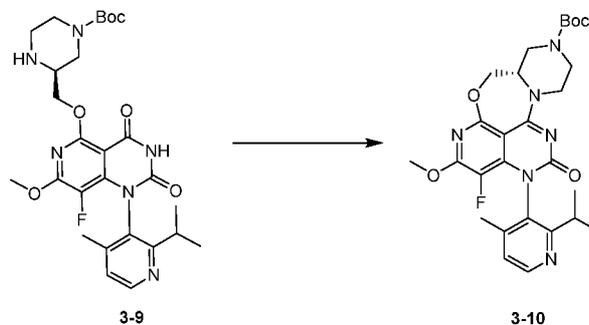
[0220] Стадия 7: Получение соединения 3-9



[0221] Соединение 3-7 (2,33 г, 10,77 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (80 мл), и добавляли к полученному раствору гидрид натрия (718,02 мг, 17,95 ммоль, чистота 60%) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C), перемешивали в течение 20 мин, и добавляли к ней соединение 3-8 (3,4 г, 8,98 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 3-9.

[0222] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 559,2.

[0223] Стадия 8: Получение соединения 3-10

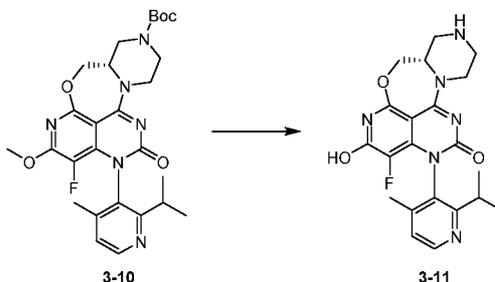


[0224] Соединение 3-9 (0,9 г, 1,61 ммоль) и 1H-бензотриазол-1-илокситрипирролидинила гексафторфосфат (1,68 г, 3,22 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,23 г, 8,06 ммоль, 1,21 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную систему разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 3-10.

[0225] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 1H), 4,72-4,53 (м, 3H), 4,04 (ушир. с, 2H), 3,88 (с, 4H), 3,18 (ушир. с, 3H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,02 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,16-0,99 (м, 6H)

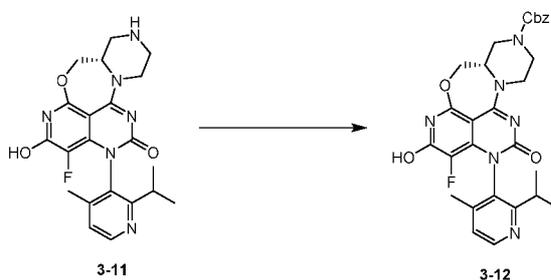
[0226] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 541,3.

[0227] Стадия 9: Получение соединения 3-11



[0228] Соединение 3-10 (350 мг, 647,45 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (1,62 г, 6,47 ммоль) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. К системе добавляли метанол (10 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 3-11.

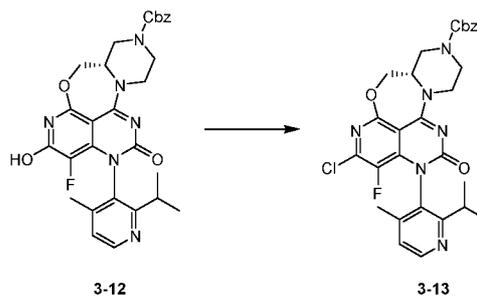
[0229] Стадия 10: Получение соединения 3-12



[0230] Соединение 3-11 (270 мг, 506,52 мкмоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и насыщенного бикарбоната натрия (2 мл), и добавляли к полученному раствору CbzCl (0,5 М, 1,52 мл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 4 ч. К системе добавляли метанол (2 мл) и водный раствор гидроксида лития (2н, 0,2 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 3-12.

[0231] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,38 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,44-7,27 (м, 5H), 7,20-7,12 (м, 1H), 5,21-5,09 (м, 2H), 4,70-4,46 (м, 3H), 4,09-3,85 (м, 3H), 3,57-3,54 (м, 3H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,11-1,01 (м, 6H).

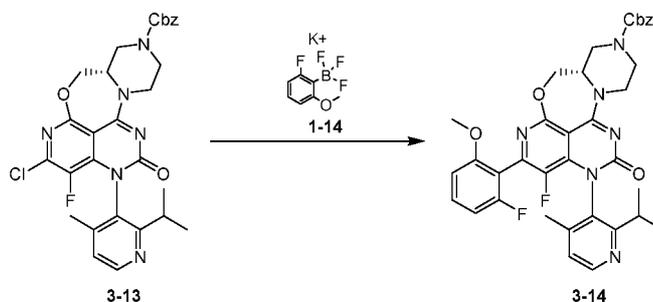
[0232] Стадия 11: Получение соединения 3-13



[0233] Соединение 3-12 (250 мг, 445,97 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору диизопропилэтиламин (230,55 мг, 1,78 ммоль) и оксихлорид фосфора (2,05 г, 13,38 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили путем вливания в воду со льдом (10 мл). Полученную смесь корректировали до нейтральных значений pH добавлением насыщенного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 3-13.

[0234] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 579,3.

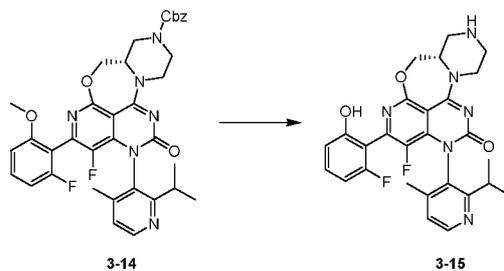
[0235] Стадия 12: Получение соединения 3-14



[0236] Соединение 3-13 (60 мг, 103,62 мкмоль) растворяли в диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 1-14 (72,13 мг, 310,87 мкмоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (9,88 мг, 20,72 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (9,49 мг, 10,36 мкмоль) и карбонат калия (42,97 мг, 310,87 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 3-14.

[0237] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 669,2.

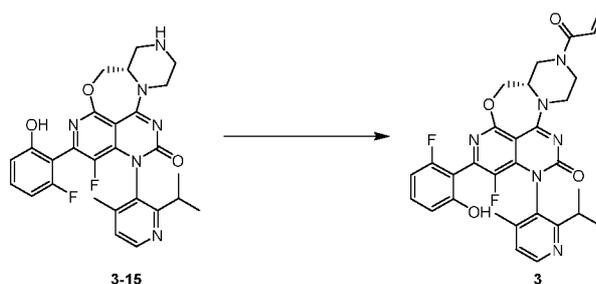
[0238] Стадия 13: Получение соединения 3-15



[0239] Соединение 3-14 (18 мг, 26,92 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (1 М в дихлорметане, 269,18 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 4 ч. К системе добавляли метанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 3-15 (гидробромид).

[0240] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 521,1.

[0241] Стадия 14: Получение соединения 3



[0242] Соединение 3-15 (13,85 мг, 21,28 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (1 мл) и акриловый ангидрид (0,2 М, 161,68 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. К системе добавляли метанол (1 мл) и гидроксид лития (0,2 М, 0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему концентрировали, разбавляли метанолом (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 10%–80%, 9,5 мин) с получением соединения 3 в форме белого твердого вещества.

[0243] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,44 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 6,95-6,79 (м, 1H), 6,73-6,61 (м, 2H), 6,32 (дд, J = 1,7, 16,7 Гц, 1H), 5,85 (дд, J = 1,7, 10,7 Гц, 1H),

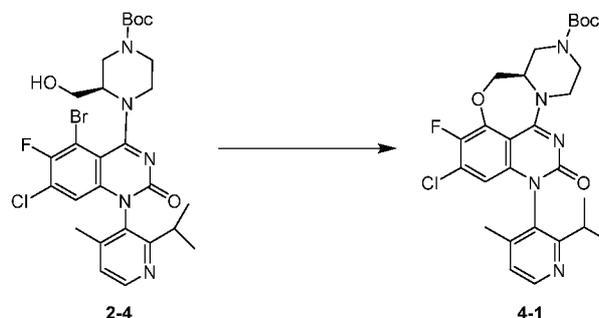
4,86-4,66 (м, 3H), 4,60-4,14 (м, 3H), 3,79-3,37 (м, 3H), 2,99 (кв.д, J = 6,5, 13,1 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,26-1,13 (м, 6H)

[0244] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ = -116,81 (с, 1F), -137,44 --140,32 (м, 1F)

[0245] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 575,5.

[0246] Пример 4: Получение соединения 4

[0247] Стадия 1: Получение соединения 4-1

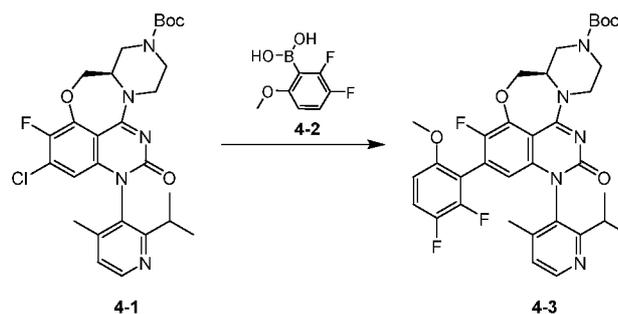


[0248] Соединение 2-4 (750 мг, 1,20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору (2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (150 мг, 175,56 мкмоль), 2-ди-*трет*-бутилфосфин-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил (75,00 мг, 154,74 мкмоль) и карбонат цезия (825 мг, 2,53 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Систему фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (от петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 70% до метанол/дихлорметан (об./об.) = 30%) с получением соединения 4-1.

[0249] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,12 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,97 (ушир. д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,78-4,55 (м, 2H), 4,22-3,96 (м, 3H), 3,48-3,35 (м, 3H), 2,88-2,64 (м, 1H), 2,08 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 1,51 (с, 9H), 1,18 (дд, J = 4,1, 6,7 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

[0250] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 544,2.

[0251] Стадия 2: Получение соединения 4-3

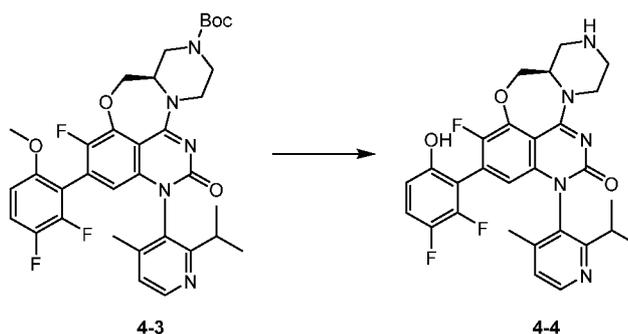


[0252] Соединение 4-1 (60 мг, 110,29 мкмоль) растворяли в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 4-2 (60,00 мг, 319,26 мкмоль), 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (12 мг, 25,17 мкмоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (12 мг, 14,18 мкмоль) и карбонат калия (60 мг, 434,12 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) с получением соединения 4-3.

[0253] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59-8,46 (м, 1H), 7,44-7,20 (м, 2H), 6,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,10-5,90 (м, 1H), 5,03 (ушир. д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,75-4,58 (м, 2H), 4,25-4,02 (м, 3H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,54-3,33 (м, 3H), 2,91-2,72 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,25-1,18 (м, 3H), 1,13-1,00 (м, 3H).

[0254] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 652,4.

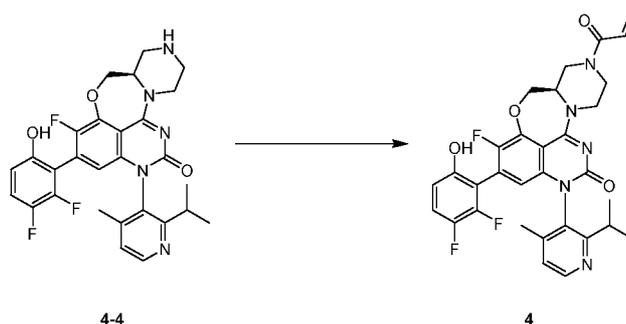
[0255] Стадия 3: Получение соединения 4-4



[0256] Соединение 4-3 (65 мг, 99,74 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1,5 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (1 М, 598,46 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. К системе добавляли метанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 4-4 (гидробромид).

[0257] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 538,3.

[0258] Стадия 4: Получение соединения 4

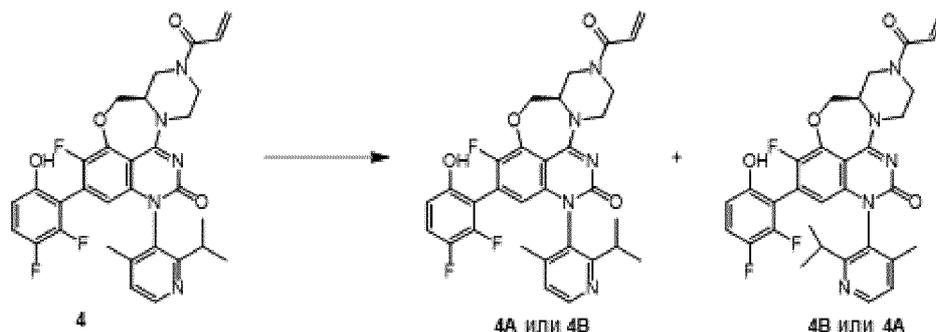


[0259] Соединение 4-4 (80 мг, 129,36 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (3 мл) и акриловый ангидрид (20 мг, 158,59 мкмоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. К системе добавляли метанол (3 мл) и гидроксид лития (20 мг, 476,60 мкмоль), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему корректировали до нейтральных значений pH добавлением 1н HCl и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 10%–80% 9,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 4.

[0260] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,94-6,82 (ушир. с, 1H), 6,62 (ушир. с, 1H), 6,31 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 6,09-6,03 (ушир. с, 1H), 5,84 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,76-4,68 (м, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,51-4,31 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,80-3,40 (м, 3H), 2,90 -2,80 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 3H), 1,27-1,00 (м, 6H).

[0261] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 592,3.

[0262] Стадия 5: Получение соединений 4А и 4В



[0263] Диастереоизомер соединения 4 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Неи-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 30%–30%; скорость потока: 70 мл/мин). После концентрирования, получали соединение 4А (пик 1) и соединение 4В (пик 2).

[0264] Соединение 4А

[0265] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 6,94-6,77 (м, 1H), 6,59 (ушир. с, 1H), 6,28 (дд, J = 1,8, 16,8 Гц, 1H), 6,03 (ушир. с, 1H), 5,81 (дд, J = 1,8, 10,6 Гц, 1H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,74-4,66 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,45-4,28 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,74-3,37 (м, 3H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,05 (ушир. д, J = 8,8 Гц, 3H), 1,18-1,01 (м, 6H).

[0266] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,2.

[0267] Время удерживания согласно HPLC: 3,26 мин.

[0268] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0 × 50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[0269] Время удерживания согласно SFC: 1,577 мин.

[0270] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неи-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[0271] Соединение 4В

[0272] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,45-7,26 (м, 1H), 7,21-7,04 (м, 1H), 6,91-6,81 (м, 1H), 6,60 (ушир. с, 1H), 6,30 (дд, J = 1,9, 16,6 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 1H), 5,91-5,74 (м, 1H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,80-4,66 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,51-4,31 (м, 1H), 4,23 (ушир. с, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,58-3,44 (м, 1H), 3,42 -3,35 (м, 1H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 3H), 1,25-1,00 (м, 6H).

[0273] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,3.

[0274] Время удерживания согласно HPLC: 3,26 min

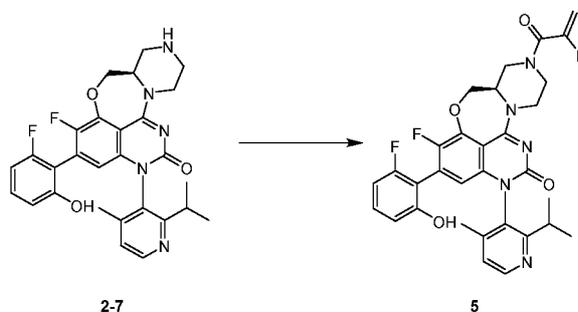
[0275] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0 × 50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[0276] Время удерживания согласно SFC: 1,761 мин.

[0277] Условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralpakAD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[0278] Пример 5: Получение соединения 5

[0279] Стадия 1: Получение соединения 5



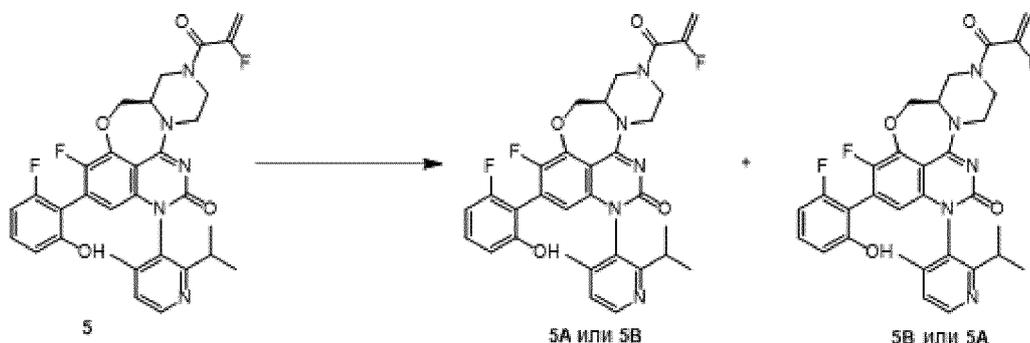
[0280] Соединение 2-7 (100 мг, 157,84 мкмоль) и 2-фторакриловую кислоту (50 мг, 555,23 мкмоль) растворяли в диметилформамиде (4 мл), и добавляли к полученному раствору О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (240 мг, 631,20 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (222,60 мг, 1,72 ммоль, 0,3 мл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. К системе добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), и добавляли к полученному раствору карбонат калия (2 М, 1 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. К системе добавляли воду (30 мл), затем корректировали до нейтральных значений pH добавлением 1н HCl и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 38%–68% 9,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 5.

[0281] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,33 (ушир. д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,20 (ушир. д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70-6,56 (м, 2H), 6,04 (ушир. с, 1H), 5,42-5,26 (м, 2H), 5,06 (ушир. д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,80-4,61 (м, 2H), 4,58 -4,35 (м, 1H), 4,31-4,13 (м, 2H), 3,87-

3,60 (м, 1H), 3,60-3,42 (м, 2H), 2,83 (ушир. с, 1H), 2,09 (ушир. д, $J = 11,9$ Гц, 3H), 1,28-1,00 (м, 6H).

[0282] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,4.

[0283] Стадия 2: Получение соединений 5A и 5B



[0284] Диастереоизомер соединения 4 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4 250 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [Neu-этанол (0,1% водный аммиак)]; % этанола: 40%–40%, скорость потока: 60 мл/мин). После концентрирования, получали соединение 5A (пик 1) и соединение 5B (пик 2).

[0285] Соединение 5A

[0286] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 6,71-6,52 (м, 2H), 6,11-5,92 (м, 1H), 5,44-5,22 (м, 2H), 5,05 (ушир. д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,75-4,62 (м, 2H), 4,58-4,11 (м, 3H), 3,71-3,37 (м, 3H), 3,03-2,70 (м, 1H), 2,07 (ушир. д, $J = 13,7$ Гц, 3H), 1,24-0,96 (м, 6H).

[0287] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,2.

[0288] Время удерживания согласно HPLC: 3,26 мин.

[0289] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0 × 50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[0290] Время удерживания согласно SFC: 1,449 мин.

[0291] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose-4 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%; скорость потока: 28 мл/мин.

[0292] Соединение 5B

[0293] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 1H), 6,75-6,55 (м, 2H), 6,12-5,95 (м, 1H), 5,51-5,21 (м, 2H), 5,06 (ушир. д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,78-4,65 (м, 2H), 4,55-4,13 (м, 3H), 3,78-3,39 (м, 3H), 2,92-2,73 (м, 1H), 2,09 (ушир. д, $J = 12,8$ Гц, 3H), 1,24-1,01 (м, 6H).

[0294] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,2.

[0295] Чистота 96,11% согласно HPLC; время удерживания 3,25 мин.

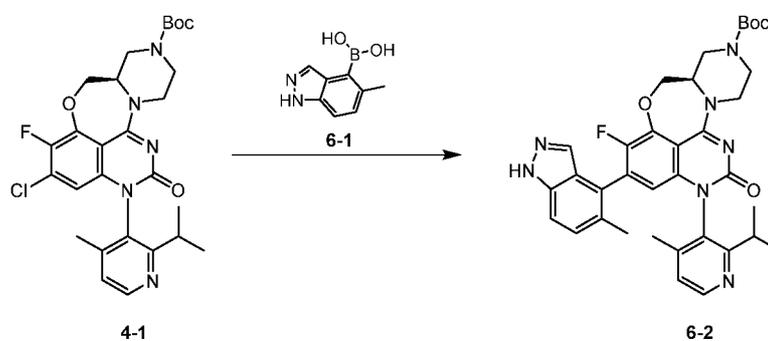
[0296] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate C18 3,0 × 50 мм, 3 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин.

[0297] э. и. 99,10% согласно SFC. Время удерживание 1,912 мин.

[0298] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose-4 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%; скорость потока: 28 мл/мин.

[0299] Пример 6: Получение соединения 6

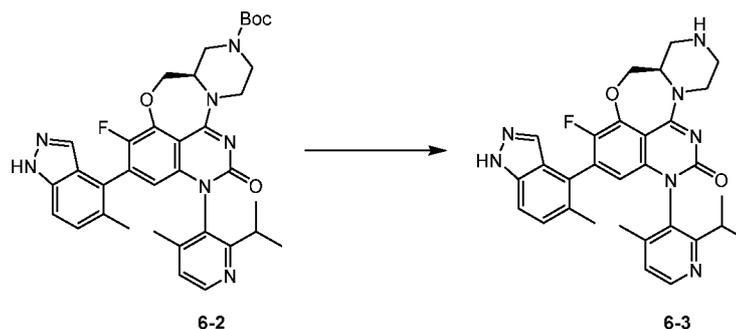
[0300] Стадия 1: Получение соединения 6-2



[0301] Соединение 4-1 (80 мг, 147,05 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 6-1 (74,79 мг, 424,99 мкмоль), 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (15,98 мг, 33,53 мкмоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (16,06 мг, 18,97 мкмоль) и карбонат калия (80,08 мг, 579,39 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) с получением соединения 6-2.

[0302] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 5,94 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,06 (ушир. д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,79-4,64 (м, 2H), 4,29-4,01 (м, 3H), 3,53-3,32 (м, 3H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 6H), 1,52 (м, 9H), 1,29-1,13 (м, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 640,1.

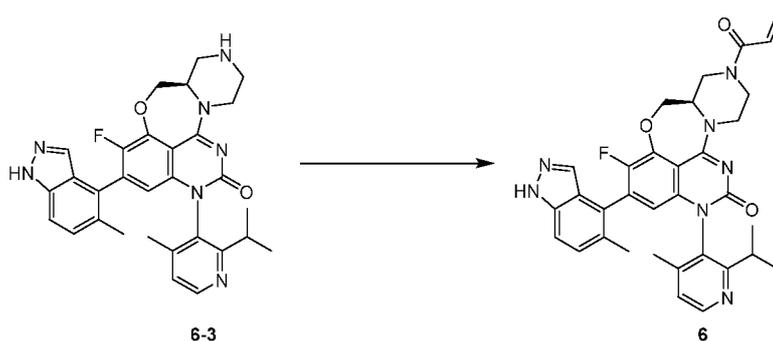
[0303] Стадия 2: Получение соединения 6-3



[0304] Соединение 6-2 (70 мг, 109,42 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2,5 мл), и добавляли к полученному раствору трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 3 ч. Систему концентрировали с получением соединения 6-3 (трифторацетат), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0305] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 5403.

[0306] Стадия 3: Получение соединения 6

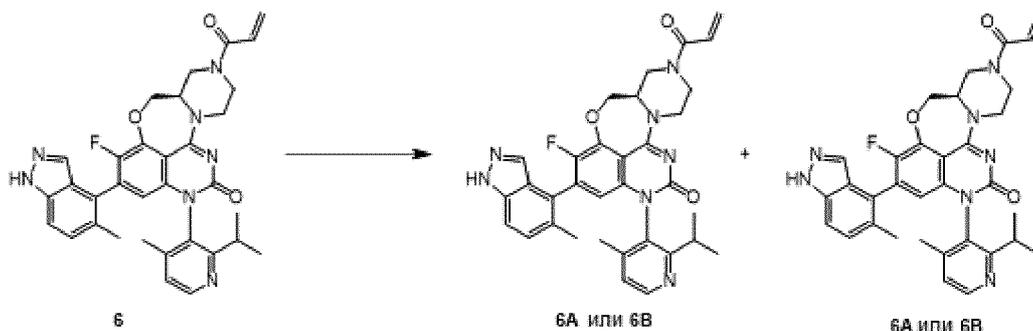


[0307] Соединение 6-3 (71 мг, 108,62 мкмоль, трифторацетат) растворяли в смеси тетрагидрофурана (2 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (2 мл), и добавляли к полученному раствору акриловый ангидрид (13,70 мг, 108,62 мкмоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. Систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 \times 30 мм \times 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 21%–51% 9,5 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением соединения 6.

[0308] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,37-7,26 (м, 2H), 6,95-6,79 (м, 1H), 6,31 (ушир. д, $J = 16,5$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 5,05 (ушир. с, 1H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,60 (ушир. с, 2H), 4,51-4,15 (м, 2H), 3,85-3,42 (м, 3H), 3,00-2,77 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 6H), 1,23-1,16 (м, 3H), 1,12-0,97 (м, 3H).

[0309] MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 594,4.

[0310] Стадия 4: Получение соединений 6A и 6B



[0311] Диастереоизомер соединения 6 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 50%–50%; скорость потока: 80 мл/мин). После концентрирования, получали соединение 6A (пик 1) и соединение 6B (пик 2).

[0312] Соединение 6A

[0313] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,35-7,22 (м, 2H), 6,85 (дд, $J = 10,1, 16,8$ Гц, 1H), 6,31 (ушир. д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 5,95 (ушир. д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 5,03 (ушир. д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,50-4,16 (м, 3H), 3,81-3,45 (м, 3H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,35-1,95 (м, 6H), 1,19 (ушир. т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,14-0,97 (м, 3H).

[0314] MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 594,3.

[0315] Время удерживания согласно HPLC: 6,73 мин.

[0316] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate LP-C18 150 \times 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0317] Время удерживания согласно SFC: 5,039 мин.

[0318] Условия разделения: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-O1 100 \times 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 40%–40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0319] Соединение 6В

[0320] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄)δ 8,42 (ушир. д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,47 (ушир. дд, J = 8,9, 16,2 Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 2H), 6,95-6,80 (м, 1H), 6,31 (ушир. д, J = 16,3 Гц, 1H), 5,94 (ушир. д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, J = 10,1 Гц, 1H), 5,06 (ушир. д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,77 (ушир. с, 1H), 4,61 (ушир. с, 1H), 4,55 -4,16 (м, 3H), 3,76-3,37 (м, 3H), 2,97-2,75 (м, 1H), 2,25-2,04 (м, 6H), 1,20 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,12-0,97 (м, 3H).

[0321] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 594,3.

[0322] Время удерживания согласно HPLC: 6,75 мин.

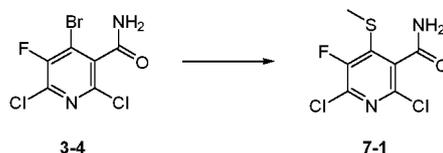
[0323] Условия разделения: хроматографическая колонка: Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0324] Время удерживания согласно SFC: 7,271 мин.

[0325] Условия разделения: хроматографическая колонка: (S,S)-Whelk-O1 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 40%–40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0326] Пример 7: Получение соединения 7

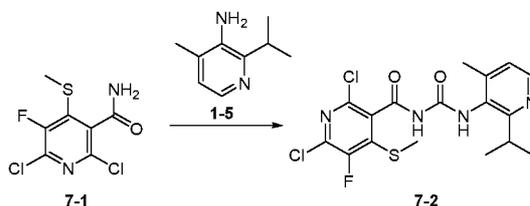
[0327] Стадия 1: Получение соединения 7-1



[0328] Соединение 3-4 (1,60 г, 5,55 ммоль) растворяли в диоксане (1,20 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору раствор тиометоксида натрия в N,N-диметилформамиде (20%, 2,30 г) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Систему гасили добавлением воды (8 мл) и экстрагировали этилацетатом (6 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 7-1, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0329] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 255,0.

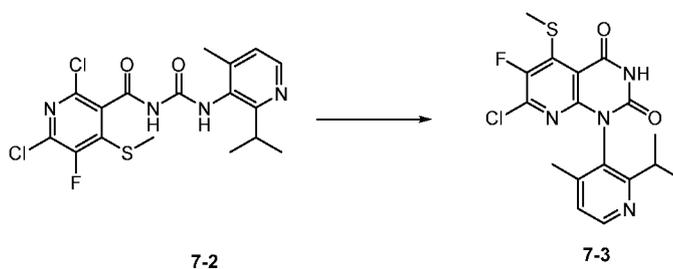
[0330] Стадия 2: Получение соединения 7-2



[0331] Соединение 7-1 (1,00 г, 0,39 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (10 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (1,00 г, 0,78 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Систему концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору соединение 1-5 (0,75 г, 5 ммоль) при 0°C. После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–30%) с получением соединения 7-2.

[0332] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 431,0.

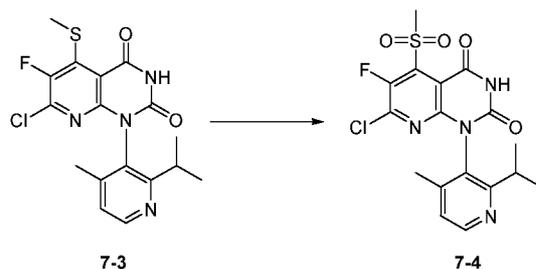
[0333] Стадия 3: Получение соединения 7-3



[0334] Соединение 7-2 (500 мг, 1,16 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере азота, и по каплям добавляли к полученному раствору раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (2н, 1,2 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Систему гасили добавлением воды (10 мл), корректировали до pH 5,0 добавлением разбавленной соляной кислоты (3н) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–30%) с получением соединения 7-3.

[0335] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 395,0.

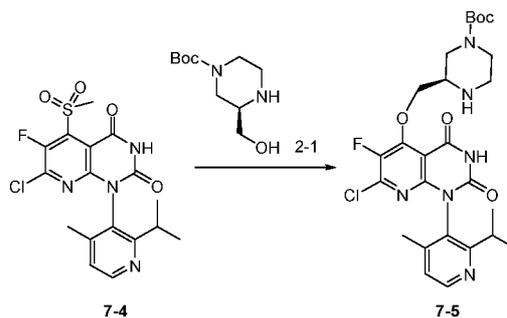
[0336] Стадия 4: Получение соединения 7-4



[0337] Соединение 7-3 (260 мг, 0,66 ммоль), *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (300 мг, 1,74 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл). Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 15 мин, а затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 15 мин. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (дихлорметан/метанол (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 7-4.

[0338] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 427,0.

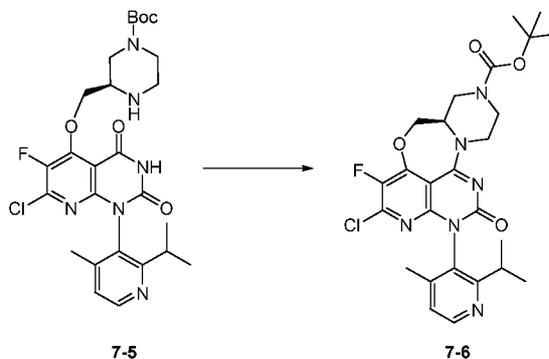
[0339] Стадия 5: Получение соединения 7-5



[0340] Соединение 2-1 (137 мг, 0,64 ммоль) и гидрид натрия (51,2 мг, 60%, 1,28 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) в атмосфере азота. Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 5 мин. К системе добавляли соединение 7-4 (210 мг, 0,49 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 7-5.

[0341] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 563,0.

[0342] Стадия 6: Получение соединения 7-6

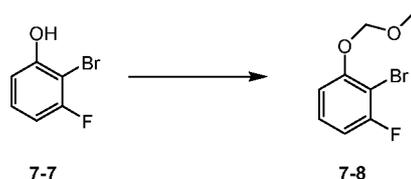


[0343] Соединение 7-5 (75 мг, 0,133 ммоль) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (124 мг, 0,267 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл), и по каплям

добавляли к полученному раствору 1,8-диазобисциклоундец-7-ен (81,0 мг, 0,534 ммоль) при комнатной температуре (20°C). Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 18 ч. Систему гасили добавлением воды (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 7-6.

[0344] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 545,0.

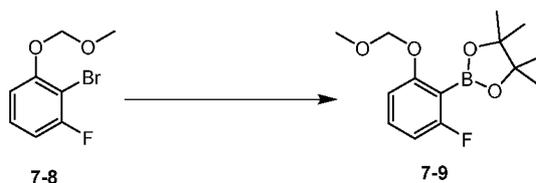
[0345] Стадия 7: Получение соединения 7-8



[0346] Соединение 7-7 (2,87 г, 15 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилацетамиде (10 мл), и порциями добавляли к полученному раствору гидрид натрия (60%, 660 мг, 16,5 ммоль) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. К системе по каплям добавляли хлорметилметилловый эфир (2,4 г, 30 ммоль). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Систему гасили путем вливания в воду со льдом (50 мл) и экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, однократно промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 7-8.

[0347] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₁) 7,24-7,18 (м, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,83-6,79 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

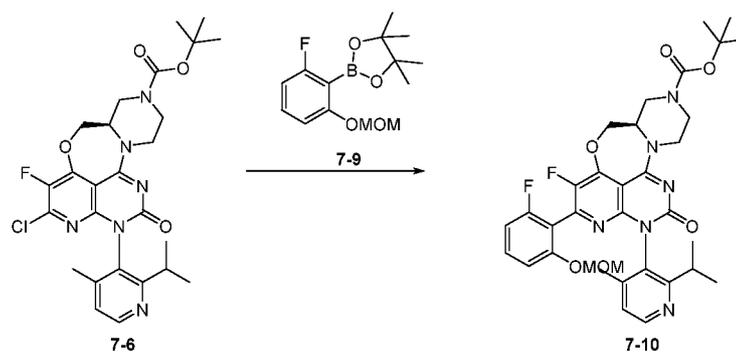
[0348] Стадия 8: Получение соединения 7-9



[0349] Соединение 7-8 (650 мг, 2,77 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл), и по каплям добавляли к системе *n*-бутиллитий (2,5н, 1,22 мл, 3,05 ммоль) при -78°C. Систему перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли изопропилпинаколборонат (567 мг, 3,05 ммоль). Систему перемешивали при -78°C в

течение 30 мин. Систему нагревали до комнатной температуры, гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–20%) с получением соединения 7-9.

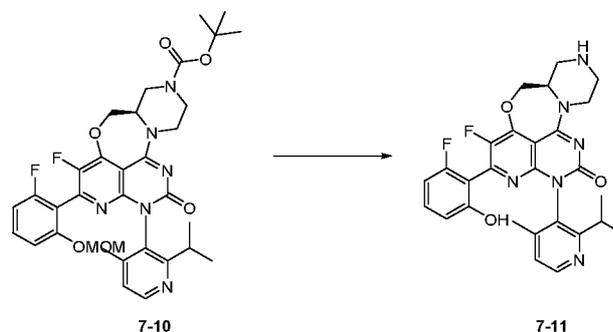
[0350] Стадия 9: Получение соединения 7-10



[0351] Соединение 7-6 (35 мг, 0,064 ммоль), соединение 7-9 (36,3 мг, 0,128 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (4,7 мг, 0,0064 ммоль) и карбонат калия (26,0 мг, 0,192 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (2 мл, об./об., 10:1) в атмосфере азота. Систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением воды (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (1 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 7-10.

[0352] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 665,0.

[0353] Стадия 10: Получение соединения 7-11

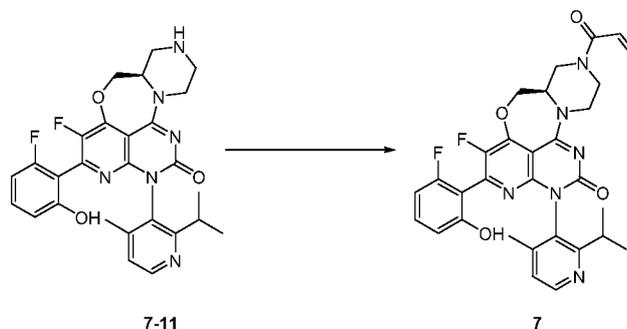


[0354] Соединение 7-10 (20 мг, 0,03 ммоль) растворяли в смеси метанола и соляной кислоты (6н) (2 мл, об./об. = 1:1). Систему нагревали до 55°C и перемешивали в течение 15 мин. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением

неочищенного соединения 7-11, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0355] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 521,0.

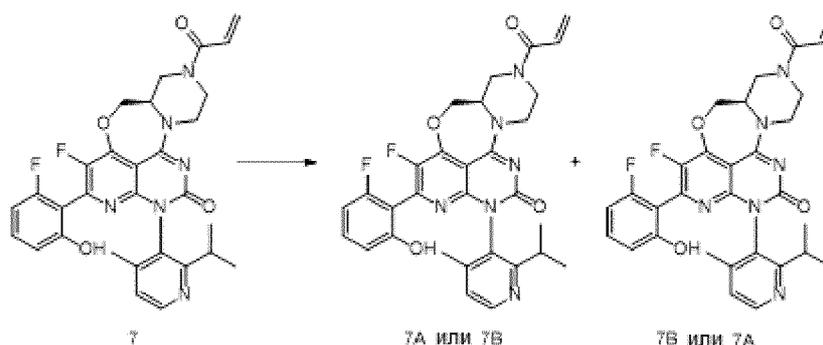
[0356] Стадия 9: Получение соединения 7



[0357] Соединение 7-11 растворяли в дихлорметане (1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору триэтиламин (9,0 мг) и акрилоилхлорид (4,0 мг) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Систему гасили добавлением воды (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (1 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 21%–51% 9,5 мин; скорость потока: 60 мл/мин) с получением соединения 7.

[0358] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 575,0.

[0359] Стадия 10: Получение соединений 7А и 7В



[0360] Диастереоизомер соединения 7 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 40%–40%). После концентрирования, получали соединение 7А (пик 1) и соединение 7В (пик В).

[0361] Соединение 7А:

[0362] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta = 8,44$ (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,72-6,60 (м, 2H), 6,32 (дд, $J = 1,9, 16,7$ Гц, 1H), 5,85 (дд, $J = 1,9, 10,7$ Гц, 1H), 4,86-4,64 (м, 3H), 4,62-4,11 (м, 3H), 3,74-3,37 (м, 3H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,29-1,14 (м, 6H)

[0363] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) $\delta = -116,80$ (с, 1F), -137,87--139,98 (м, 1F)

[0364] MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 575,3$.

[0365] Время удерживания согласно HPLC: 6,30 мин.

[0366] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,06875% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил (0,0625% трифторуксусная кислота); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0367] Время удерживания согласно SFC: 5,488 мин.

[0368] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)],% изопропанола: 5%–40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0369] Соединение 7В:

[0370] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta = 8,44$ (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,96-6,80 (м, 1H), 6,73-6,60 (м, 2H), 6,32 (дд, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,85 (дд, $J = 1,8, 10,5$ Гц, 1H), 4,86-4,64 (м, 3H), 4,56-4,14 (м, 3H), 3,87-3,42 (м, 3H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,24-1,15 (м, 6H)

[0371] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) $\delta = -116,81$ (с, 1F), -139,04--139,11 (м, 1F)

[0372] MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 575,3$.

[0373] Время удерживания согласно HPLC: 6,32 мин.

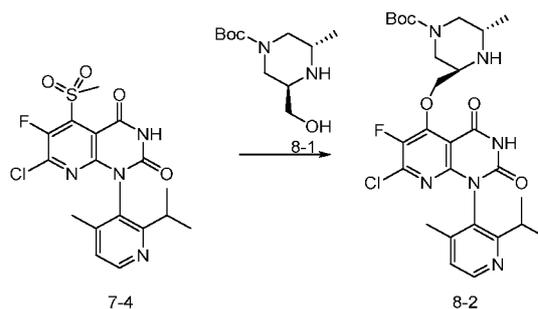
[0374] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,06875% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил (0,0625% трифторуксусная кислота); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0375] Время удерживания согласно SFC: 5,970 мин.

[0376] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)],% изопропанола: 5%–40% 5 мин, 40% 2,5 мин, 5% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0377] Пример 8: Получение соединения 8

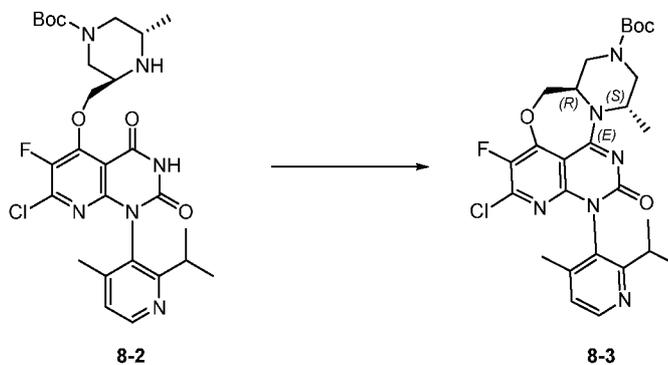
[0378] Стадия 1: Получение соединения 8-2



[0379] Соединение 8-1 (410 мг, 1,774 ммоль) и гидрид натрия (142 мг, 60%, 3,55 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) в атмосфере азота. Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 5 мин. К системе добавляли соединение 7-4 (750 мг, 1,774 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 8-2.

[0380] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 577,2.

[0381] Стадия 2: Получение соединения 8-3

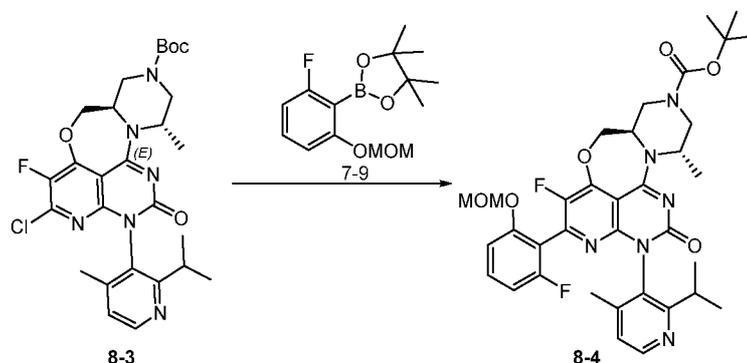


[0382] Соединение 8-2 (300 мг, 0,52 ммоль) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (485 мг, 1,04 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4 мл), по каплям добавляли к полученному раствору и 1,8-диазабициклоундец-7-ен (316 мг, 2,08 ммоль) при комнатной температуре (20°C). Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 8 ч. Систему гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной

хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 8-3.

[0383] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 559,2.

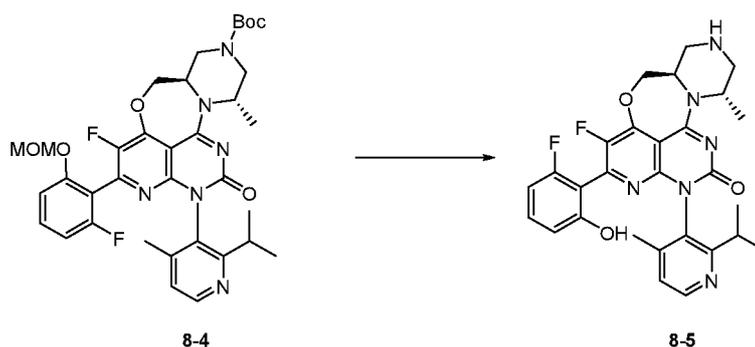
[0384] Стадия 3: Получение соединения 8-4



[0385] Соединение 8-3 (100 мг, 0,179 ммоль), соединение 7-9 (100 мг, 0,358 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (13 мг, 0,0179 ммоль) и карбонат калия (50,0 мг, 0,358 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (2 мл, об./об., 10:1) в атмосфере азота. Систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением воды (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (1 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–5%) с получением соединения 8-4.

[0386] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 679,2.

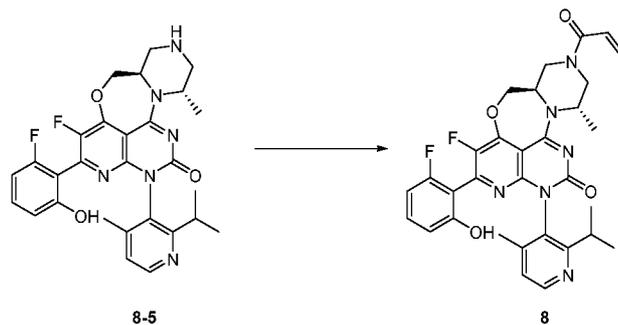
[0387] Стадия 4: Получение соединения 8-5



[0388] Соединение 8-4 (18 мг, 0,0265 ммоль) растворяли в смеси метанол и соляной кислоты (6н) (2 мл, об./об. = 1:1). Систему нагревали до 55°C и перемешивали в течение 15 мин. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением соединения 8-5.

[0389] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 535,2.

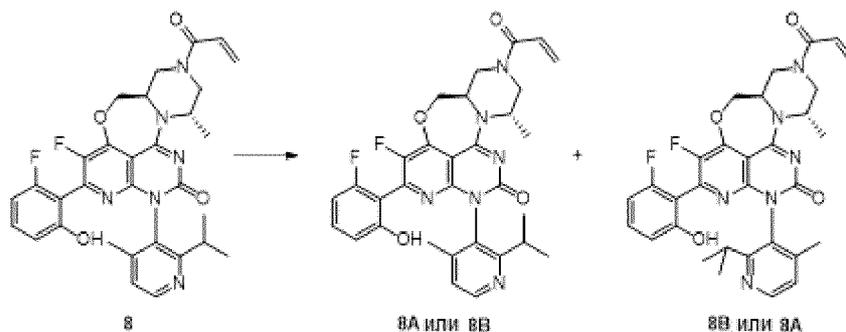
[0390] Стадия 5: Получение соединения 8



[0391] Соединение 8-5 растворяли в дихлорметане (1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору триэтиламин (8,1 мг) и акрилоилхлорид (2,1 мг) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Систему гасили добавлением воды (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (1 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Welch Xtimate C18 21,2 × 250 мм, 10 мкм; температура колонки: 25°C, подвижная фаза: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил; подвижная фаза: доля ацетонитрила 25%–45% за 12 мин; скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 8.

[0392] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 589,3.

[0393] Стадия 6: Получение соединений 8А и 8В



[0394] Диастереоизомер соединения 8 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: ChiralPak AD, 300 × 50 мм внутр. диам., 10 мкм; температура колонки: 38°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 35%; скорость потока: 80 мл/мин). После концентрирования, получали соединение 8А (пик 1) и соединение 8В (пик 2).

[0395] Соединение 8А:

[0396] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 10,10 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 7,25-7,05 (м, 2H), 6,95-6,75 (м, 1H), 6,67-6,55 (м, 2H), 6,19-6,10 (м, 1H), 5,75-5,65 (м, 1H), 5,00-4,83 (м, 1H),

4,73-4,57 (м, 2H), 4,45-4,13 (м, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,20-1,12 (с, 3H), 1,08-0,93 (м, 6 H).

[0397] Время удерживания согласно SFC: 5,339 мин.

[0398] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 5 мин, 40% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0399] Соединение 8B:

[0400] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 10,10 (с, 1H), 8,40-8,28 (д, J = 8,0Hz, 1H), 7,25-7,05 (м, 2H), 6,95-6,75 (м, 1H), 6,70-6,55 (м, 2H), 6,20-6,10 (м, 1H), 5,75-5,68 (м, 1H), 5,30-5,20 (м, 1H), 5,05-4,80 (м, 1H), 4,45-4,00 (м, 4H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 4H), 1,28-1,21 (с, 3H), 1,10-0,90 (м, 6H).

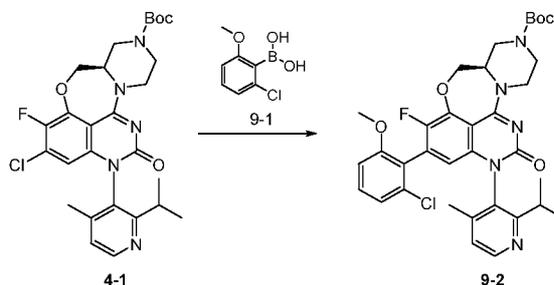
[0401] Время удерживания согласно SFC: 5,681 мин.

[0402] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 5 мин, 40% 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0403] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 589,3.

[0404] Пример 9: Получение соединения 9

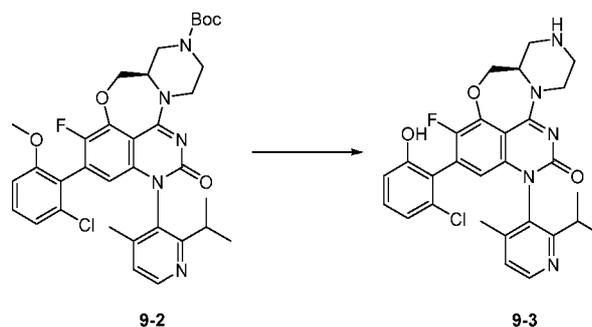
[0405] Стадия 1: Получение соединения 9-2



[0406] Соединение 4-1 (120 мг, 220,58 мкмоль) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 9-1 (118,83 мг, 637,48 мкмоль), 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (23,98 мг, 50,29 мкмоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (24,09 мг, 28,46 мкмоль) и карбонат калия (120,11 мг, 869,09 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) с получением соединения 9-2.

[0407] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 650,3.

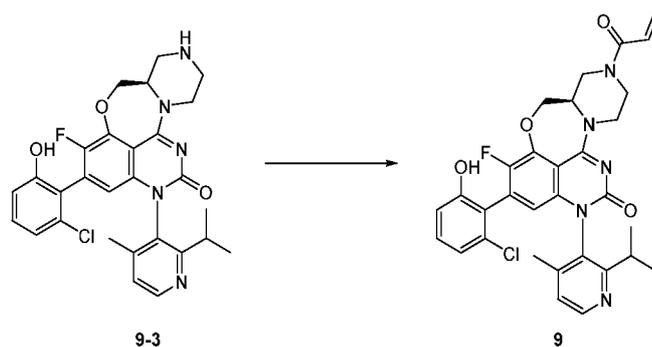
[0408] Стадия 2: Получение соединения 9-3



[0409] Соединение 9-2 (100 мг, 153,81 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (260,00 мг, 1,04 ммоль, 0,1 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. К системе добавляли метанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 9-3 (гидробромид).

[0410] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 536,2.

[0411] Стадия 3: Получение соединения 9



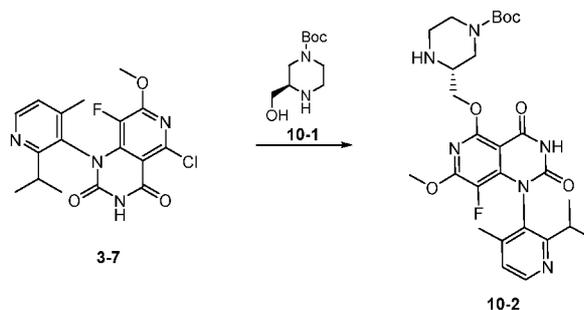
[0412] Соединение 9-3 (100 мг, 162,10 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (1,7 мл) и акриловый ангидрид (20,44 мг, 162,10 мкмоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. К системе добавляли изопропанол (5 мл) и водный раствор карбоната калия (2 М, 2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 3 ч. Систему корректировали до нейтральных значений pH добавлением 1н HCl и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 36%–66% 9,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 9.

[0413] ^1H -ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,47 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,74 (ушир. с, 1H), 6,25 (дд, $J = 2,0, 16,8$ Гц, 1H), 5,93-5,86 (м, 1H), 5,75 (дд, $J = 2,2, 10,6$ Гц, 1H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,67-4,33 (м, 3H), 4,27-3,99 (м, 2H), 3,66-3,11 (м, 3H), 2,92-2,77 (м, 1H), 2,04-1,99 (м, 3H), 1,13-1,03 (м, 6H).

[0414] MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 590,1$.

[0415] Пример 10: Получение соединения 10

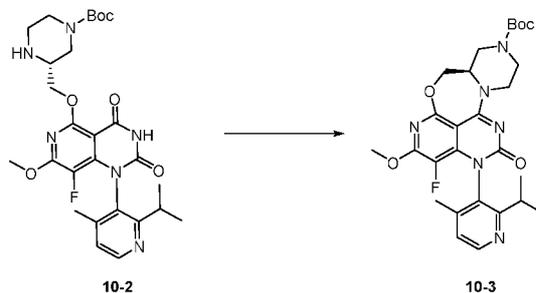
[0416] Стадия 1: Получение соединения 10-2



[0417] Соединение 10-1 (2,06 г, 9,50 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (70 мл), и добавляли к полученному раствору гидрид натрия (763,54 мг, 15,84 ммоль, чистота 60%) при 0°C . После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C), перемешивали в течение 20 мин, и добавляли к ней соединение 3-7 (3 г, 7,92 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 20°C и перемешивали в течение 20 мин. Систему гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 10-2.

[0418] MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 559,2$.

[0419] Стадия 2: Получение соединения 10-3

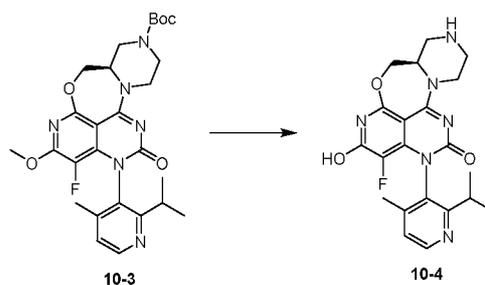


[0420] Соединение 10-2 (1,6 г, 2,86 ммоль) и RuVOP (2,98 г, 5,73 ммоль) растворяли в ацетонитриле (22 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору 1,8-диазабициклоундец-7-ен (2,18 г, 14,32 ммоль, 2,16 мл) при 0°C . После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную систему разбавляли водой (40 мл) и

экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир 88/этилацетат (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 10-3.

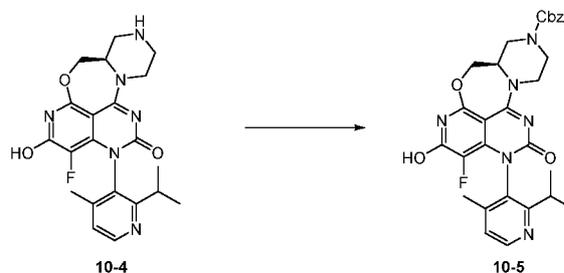
[0421] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 541,3.

[0422] Стадия 3: Получение соединения 10-4



[0423] Соединение 10-3 (754 мг, 1,39 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (4 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (3,49 г, 13,95 ммоль, 1,34 мл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. К системе добавляли метанол (10 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 10-4.

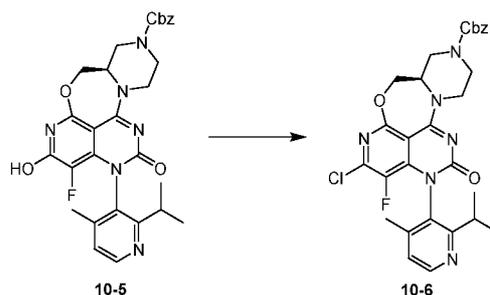
[0424] Стадия 4: Получение соединения 10-5



[0425] Соединение 10-4 (594 мг, 1,11 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и насыщенного бикарбоната натрия (5,5 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору бензилхлороформат (380,20 мг, 2,23 ммоль, 316,83 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 4 ч. К системе добавляли метанол (2 мл) и водный раствор гидроксида лития (2н, 0,2 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 10-5.

[0426] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 561,2.

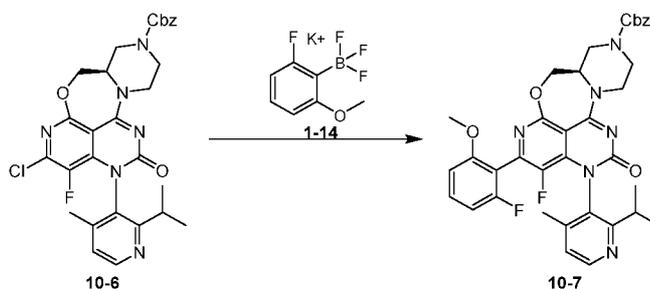
[0427] Стадия 5: Получение соединения 10-6



[0428] Соединение 10-5 (750 мг, 1,34 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и добавляли к полученному раствору оксихлорид фосфора (8,21 г, 53,52 ммоль, 4,97 мл). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили путем вливания в воду со льдом (10 мл). Полученную смесь корректировали до нейтральных значений pH добавлением насыщенного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 10-6.

[0429] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 579,2.

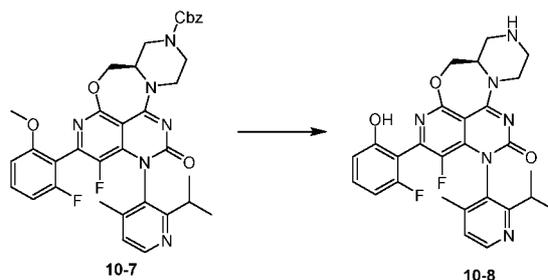
[0430] Стадия 6: Получение соединения 10-7



[0431] Соединение 10-6 (350 мг, 604,47 мкмоль) растворяли в диоксане (8 мл) и воде (1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 1-14 (280,50 мг, 1,21 ммоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (57,63 мг, 120,89 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (34,76 мг, 60,45 мкмоль) и карбонат калия (250,63 мг, 1,81 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–5%) с получением соединения 10-7.

[0432] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 669,3.

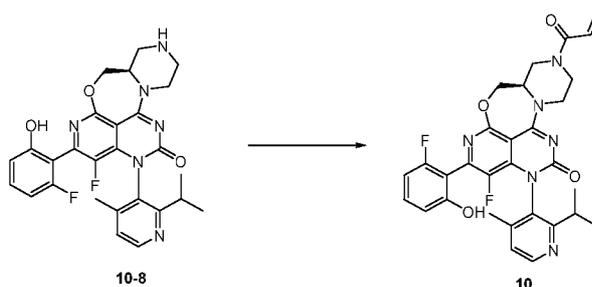
[0433] Стадия 7: Получение соединения 10-8



[0434] Соединение 10-7 (90 мг, 134,59 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (0,5 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (1 М в дихлорметане, 807,55 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 6 ч. К системе добавляли метанол (5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 10-8 (гидробромид).

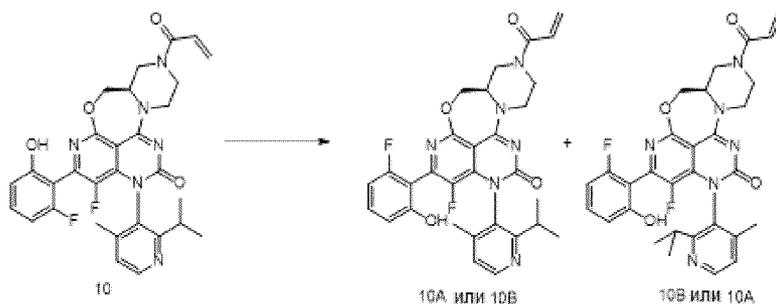
[0435] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 521,2.

[0436] Стадия 8: Получение соединения 10



[0437] Соединение 10-8 (81 мг, 107,74 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и акриловый ангидрид (0,2 М, 646,45 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. К системе добавляли метанол (1 мл) и гидроксид лития (0,2 М, 0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему концентрировали, разбавляли метанол (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 24%–54% 9,5 мин) с получением соединения 10.

[0438] Стадия 9: Получение соединений 10А и 10В



[0439] Диастереоизомер соединения 10 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 35%–35%; скорость потока: 80 мл/мин). После концентрирования, получали соединение 10А (пик 1) и соединение 10В (пик 2).

[0440] Соединение 10А:

[0441] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,32 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,80-6,67 (м, 1H), 6,61-6,49 (м, 2H), 6,20 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 1,4, 10,7 Гц, 1H), 4,72-4,49 (м, 3H), 4,48-4,02 (м, 3H), 3,74-3,27 (м, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,14-1,00 (м, 6H)

[0442] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ = -116,83 (с, 1F), -139,10 (с, 1F)

[0443] MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 575,3.

[0444] Время удерживания согласно HPLC: 6,31 мин.

[0445] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0446] Время удерживания согласно SFC: 1,853 мин.

[0447] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неу-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[0448] Соединение 10В:

[0449] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,31 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,83-6,67 (м, 1H), 6,61-6,48 (м, 2H), 6,20 (дд, J = 1,5, 16,8 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 1,5, 10,6 Гц, 1H), 4,75-4,50 (м, 3H), 4,50-3,98 (м, 3H), 3,60-3,23 (м, 3H), 2,86 (м, 1H), 1,15-1,01 (м, 6H)

[0450] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ = -116,81 (с, 1F), -138,96 (с, 1F)

[0451] MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 575,3.

[0452] Время удерживания согласно HPLC: 6,31 мин.

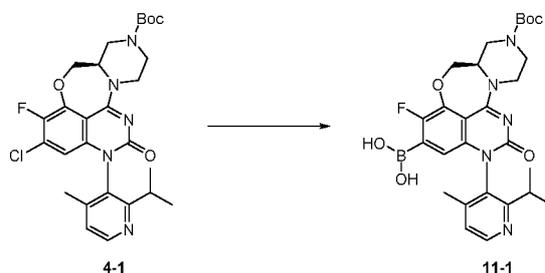
[0453] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0688% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,0625% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0454] Время удерживания согласно SFC: 2,071 мин.

[0455] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-изопропанол (0,05% DEA)]; % изопропанола: 5%–40% за 2 мин, 40% 1,2 мин, 5% 0,8 мин; скорость потока: 4 мл/мин.

[0456] Пример 11: Получение соединения 11

[0457] Стадия 1: Получение соединения 11-1

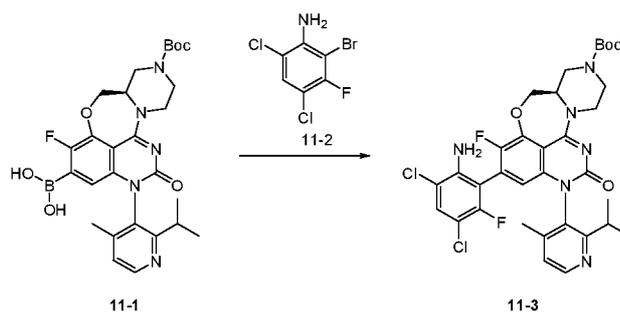


[0458] Соединение 4-1 (270 мг, 496,31 мкмоль) растворяли в диоксане (10 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору бис(пинаколато)дифторбор (270,00 мг, 1,06 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (54,00 мг, 146,64 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (54,00 мг, 58,97 мкмоль) и ацетат калия (270 мг, 2,75 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–50%) с получением 11-1.

[0459] ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,52 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,09 (ушир. с, 1H), 4,99 (ушир. д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,73–4,46 (м, 2H), 4,29–3,88 (м, 3H), 3,43–3,31 (м, 3H), 2,87–2,58 (м, 1H), 2,05 (д, $J = 3,5$ Гц, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,33–0,76 (м, 6H).

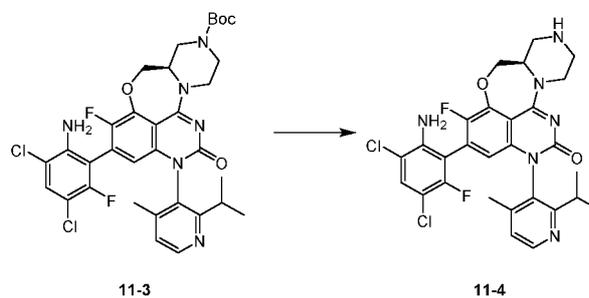
[0460] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 554,3.

[0461] Стадия 2: Получение соединения 11-3



[0462] Соединение 11-1 (100,00 мг, 126,49 мкмоль) растворяли в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 11-2 (70,08 мг, 270,70 мкмоль), 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (5 мг, 10,49 мкмоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (5 мг, 5,91 мкмоль) и карбонат калия (70 мг, 506,49 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере аргона. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) с получением соединения 113. MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 687,0$.

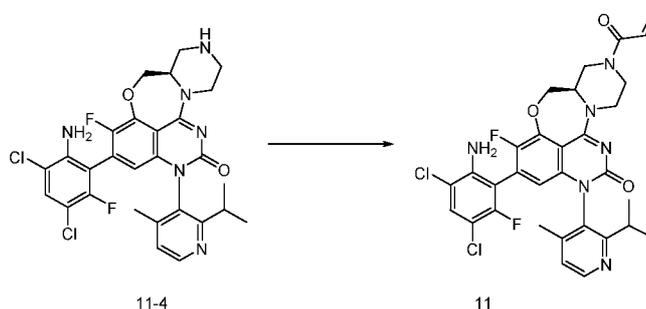
[0463] Стадия 3: Получение соединения 11-4



[0464] Соединение 11-3 (100 мг, 145,44 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл), и добавляли к полученному раствору трифторуксусную кислоту (154,00 мг, 1,35 ммоль, 100 мкл). Систему оставляли для взаимодействия при комнатной температуре (20°C) в течение 3 ч. Систему концентрировали с получением соединения 11-4 (трифторацетат).

[0465] MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 587,2$.

[0466] Стадия 4: Получение соединения 11



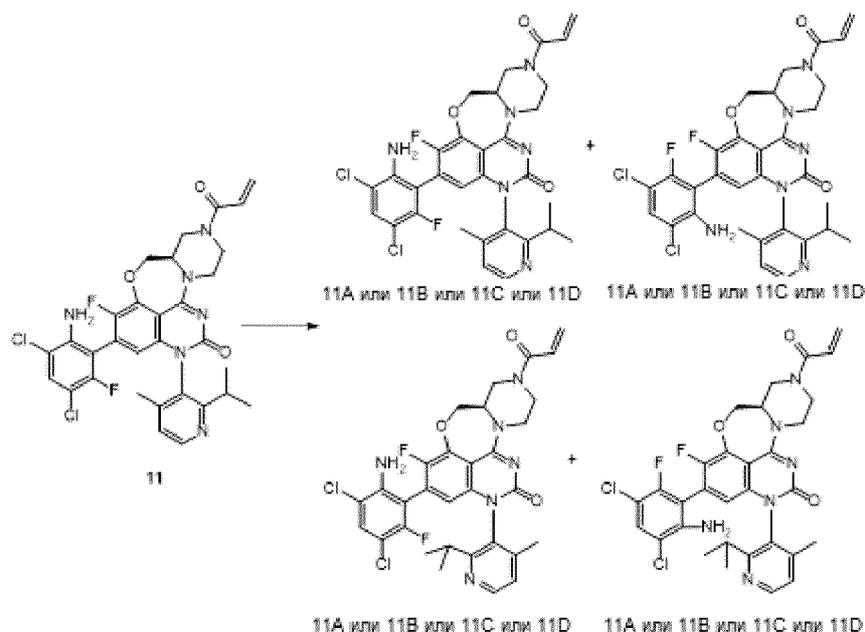
[0467] Соединение 11-4 (100 мг, 142,56 мкмоль, трифторацетат) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), и добавляли к полученному раствору насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) и акриловый ангидрид (17,98 мг, 142,56 мкмоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. К системе добавляли воду (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным

сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 42%–72%, 9,5 мин) с получением соединения 11.

[0468] ^1H -ЯМР (400 Гц, ацетонитрил- d_3) δ 8,56-8,42 (м, 1H), 7,40 (ушир. д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,21 (ушир. д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,75 (ушир. с, 1H), 6,32-6,18 (м, 1H), 5,99 (ушир. т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,75 (ушир. дд, $J = 2,1, 10,7$ Гц, 1H), 4,89-4,36 (м, 5H), 4,17-4,05 (м, 1H), 3,63-3,38 (м, 2H), 2,92-2,74 (м, 1H), 2,73-2,72 (м, 1H), 2,02 (ушир. дд, $J = 4,7, 18,4$ Гц, 3H), 1,42-0,78 (м, 6H).

[0469] MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 641,1.

[0470] Стадия 5: Получение соединений 11A, 11B, 11C и 11D



[0471] Диастереоизомер соединения 11 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-этанол (0,1% водный аммиак)]; % этанола: 45%–45%). После концентрирования, получали соединение 11A, соединение 11B, соединение 11C и соединение 11D.

[0472] Соединение 11A:

[0473] ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (ушир. д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,39 (ушир. д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,84 (ушир. с, 1H), 6,31 (ушир. д, $J = 18,7$ Гц, 1H), 5,97 (ушир. дд, $J = 5,4, 8,5$ Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,74 (ушир.

д, J = 10,6 Гц, 2H), 4,59-4,23 (м, 3H), 3,63-3,40 (м, 3H), 2,90-2,79 (м, 1H), 2,18 -1,98 (м, 3H), 1,19 (ушир. дд, J = 2,5, 6,7 Гц, 3H), 1,14-1,01 (м, 3H).

[0474] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 641,1.

[0475] Время удерживания согласно HPLC: 4,142 min

[0476] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 × 50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[0477] Время удерживания согласно SFC: 2,975 мин + 7,090 мин.

[0478] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неу-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%–40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0479] Соединение 11B:

[0480] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58-8,40 (м, 1H), 7,39 (ушир. д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J = 4,6 Гц, 1H), 6,85 (ушир. дд, J = 9,0, 16,3 Гц, 1H), 6,31 (ушир. д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,96 (ушир. дд, J = 5,5, 8,6 Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, J = 11,9 Гц, 1H), 5,00 (ушир. д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,84-4,66 (м, 2H), 4,66-4,55 (м, 1H), 4,50-4,33 (м, 1H), 4,23 (ушир. с, 1H), 3,71 -3,45 (м, 3H), 2,91-2,74 (м, 1H), 2,23-1,97 (м, 3H), 1,20 (ушир. дд, J = 3,1, 6,4 Гц, 3H), 1,19-1,00 (м, 3H).

[0481] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 641,1.

[0482] Время удерживания согласно HPLC: 4,133 мин.

[0483] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 × 50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[0484] Время удерживания согласно SFC: 2,999 мин + 4,228 мин + 7,114 мин + 9,409 мин.

[0485] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Неу-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%–40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0486] Соединение 11C:

[0487] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,39 (ушир. д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J = 4,2 Гц, 1H), 6,85 (ушир. дд, J = 8,6, 16,5 Гц, 1H), 6,31 (ушир. д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,97 (ушир. дд, J = 5,4, 8,3 Гц, 1H), 5,84 (ушир. дд, J = 1,8, 10,6 Гц, 1H), 5,00 (ушир. д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,80-4,68 (м, 2H), 4,60-4,23 (м, 3H), 3,63-3,39 (м, 3H), 2,91-2,77 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 3H), 1,25-0,96 (м, 6H).

[0488] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 641,1.

[0489] Время удерживания согласно HPLC: 4,136 мин

[0490] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 × 50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[0491] Время удерживания согласно SFC: 2,999 мин + 4,234 мин + 7,118 мин + 9,426 мин.

[0492] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%–40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0493] Соединение 11D:

[0494] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (ушир. д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,39 (ушир. д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J = 4,9 Гц, 1H), 6,91-6,79 (м, 1H), 6,31 (ушир. д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,96 (ушир. дд, J = 5,4, 8,7 Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, J = 10,6 Гц, 1H), 5,02-4,68 (м, 3H), 4,60-4,23 (м, 3H), 3,65-3,48 (м, 3H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 3H), 1,26-0,99 (м, 6H).

[0495] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 641,1.

[0496] Время удерживания согласно HPLC: 4,140 мин

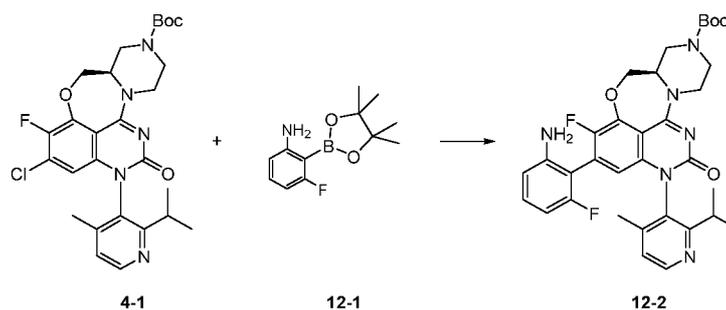
[0497] Условия разделения: хроматографическая колонка: Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 × 50 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза: вода (0,02% водный аммиак)-ацетонитрил; ацетонитрил: 10%–80% 6 мин, 80% 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

[0498] Время удерживания согласно SFC: 4,210 мин + 9,403 мин

[0499] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-этанол (0,05% DEA)]; % этанола: 40%–40%; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[0500] Пример 12: Получение соединения 12

[0501] Стадия 1: Получение соединения 12-2

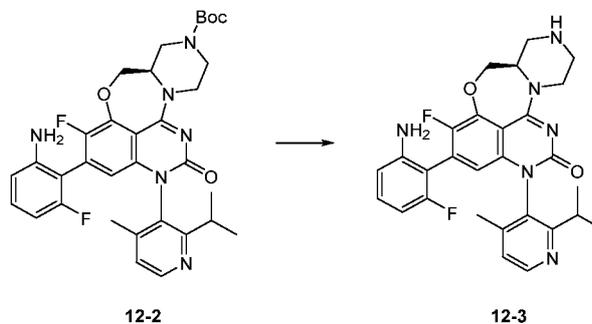


[0502] В атмосфере азота соединение 4-1 (100 мг, 183,82 мкмоль), соединение 12-1 (80 мг, 292,46 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл), и последовательно добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (20 мг, 23,63 мкмоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (20 мг, 41,95 мкмоль) и карбонат калия (100 мг, 723,54 мкмоль). Реакционную систему перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную систему

концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) для разделения соединения 12-2.

[0503] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 619,3.

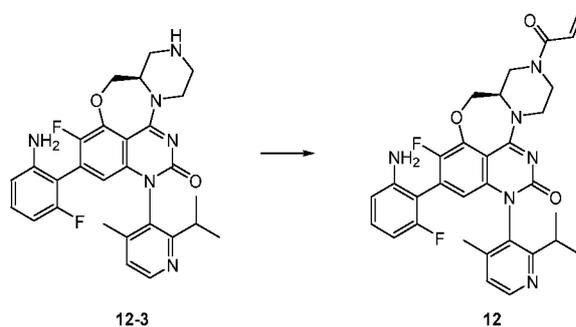
[0504] Стадия 2: Получение соединения 12-3



[0505] Соединение 12-2 (0,12 г, 193,96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) при 25°C, и добавляли трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл). Реакционную систему перемешивали в течение 3 ч. Реакционную систему концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 12-3.

[0506] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 519,3.

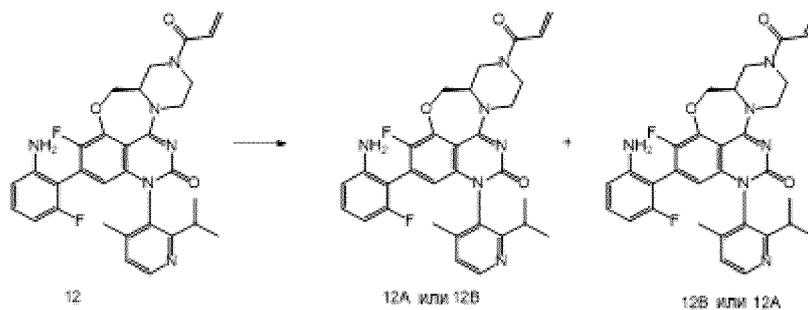
[0507] Стадия 3: Получение соединения 12



[0508] Соединение 12-3 (0,1 г, 192,84 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), и последовательно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (6,05 г, 71,99 ммоль, 2,8 мл), акриловый ангидрид (21,89 мг, 173,56 мкмоль). Реакционную систему перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли метанол (3 мл) и гидроксид лития (32,37 мг, 771,37 мкмоль), и перемешивали реакционную систему дополнительно в течение 2 ч. Реакционную систему корректировали до pH 7,0 добавлением 1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт подвергали очистке методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 29%–59%, 9,5 мин) с получением соединения 12.

[0509] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573,3.

[0510] Стадия 4: Получение соединений 12A и 12B



[0511] Диастереоизомер соединения 12 очищали методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-метанол (0,1% водный аммиак)]; %: метанола 50%–50%). После концентрирования, получали соединение 12A (пик 1) и соединение 12B (пик 2).

[0512] Соединение 12A

[0513] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,92-6,80 (м, J = 10,9, 16,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 6,42-6,26 (м, 2H), 5,97 (дд, J = 5,4, 9,8 Гц, 1H), 5,83 (дд, J = 1,8, 10,6 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,74-4,32 (м, 5H), 4,22 (с, 1H), 3,81-3,38 (м, 2H), 2,97-2,77 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 3H), 1,19 (дд, J = 3,5, 6,6 Гц, 3H), 1,14-1,03 (м, 3H).

[0514] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573,3.

[0515] Время удерживания согласно HPLC: 7,15 мин.

[0516] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,06875% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил (0,0625% трифторуксусная кислота); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0517] Время удерживания согласно SFC: 8,176 мин.

[0518] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-метанол (0,05% DEA)]; % метанола: 40%–40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0519] Соединение 12B

[0520] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 8,49 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 6,94-6,80 (м, 1H), 6,57-6,49 (м, 1H), 6,41-6,26 (м, 2H), 5,96 (дд, J = 5,5, 9,3 Гц, 1H), 5,83 (дд, J = 1,6, 10,7 Гц, 1H), 5,05 (ушир. д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,80-4,16 (м, 5H), 3,76-3,35 (м, 3H), 2,90-2,72 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 3H), 1,19 (дд, J = 4,4, 6,9 Гц, 3H), 1,14-1,02 (м, 3H).

[0521] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573,3.

[0522] Время удерживания согласно HPLC: 7,12 мин.

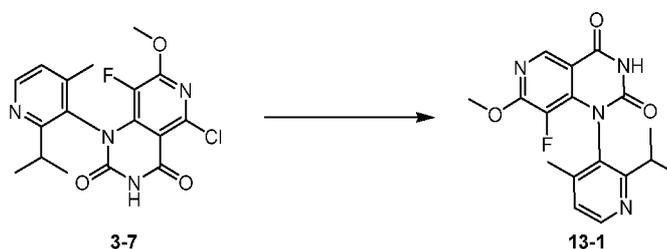
[0523] Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,06875% трифторуксусная кислота)-ацетонитрил (0,0625% трифторуксусная кислота); ацетонитрил: 10%–80% 10 мин, 80% 5 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

[0524] Время удерживания согласно SFC: 10,832 мин.

[0525] Условия разделения: хроматографическая колонка: Cellulose 2 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: [Neu-метанол (0,05% DEA)]; % метанола: 40%–40%; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0526] Пример 13: Получение соединения 13

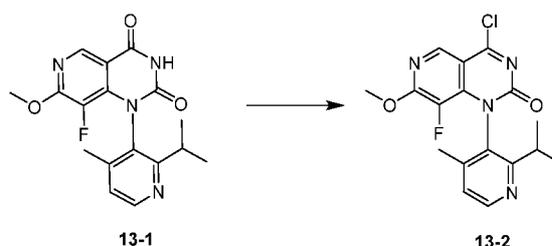
[0527] Стадия 1: Получение соединения 13-1



[0528] Соединение 3-7 (2 г, 5,28 ммоль), триэтиламин (801,42 мг, 7,92 ммоль) и палладированный уголь (666 мг, 10% на угле) растворяли в метаноле (100 мл). Систему нагревали до 30°C в атмосфере водорода (50 фунт./кв. дюйм) в течение 20 ч. Систему фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением соединения 13-1.

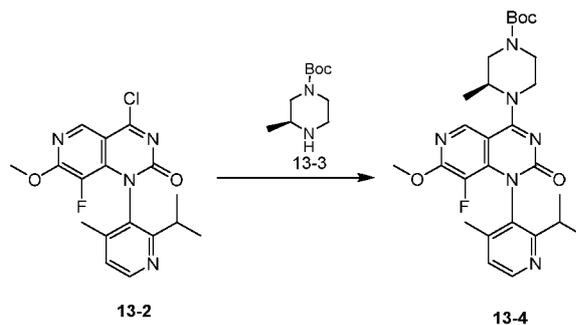
[0529] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 344,9.

[0530] Стадия 2: Получение соединения 13-2



[0531] Соединение 13-1 (1,8 г, 5,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,03 г, 15,68 ммоль, 2,73 мл) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и добавляли к полученному раствору оксихлорид фосфора (1,60 г, 10,45 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением соединения 13-2.

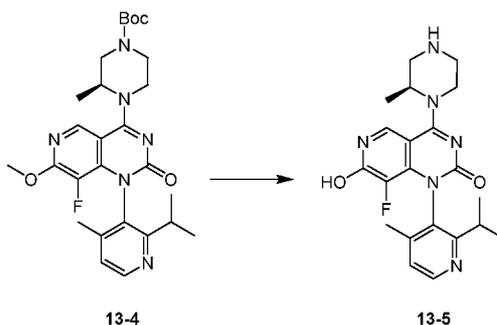
[0532] Стадия 3: Получение соединения 13-4



[0533] Соединение 13-2 (2,6 г, 4,30 ммоль), 13-3 (1,03 г, 5,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,22 г, 17,20 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). Систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в атмосфере азота в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–70%) с получением соединения 13-4.

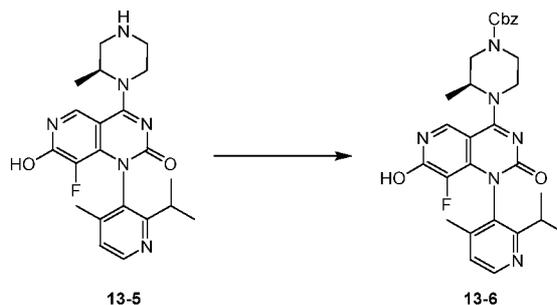
[0534] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 527,1.

[0535] Стадия 4: Получение соединения 13-5



[0536] Соединение 13-4 (1,8 г, 3,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли трибромид бора (8,56 г, 34,18 ммоль, 3,29 мл). Реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную систему гасили добавлением метанол (20 мл), перемешивали в течение 10 мин и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 13-5.

[0537] Стадия 5: Получение соединения 13-6

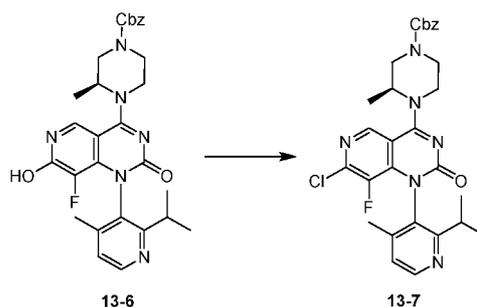


[0538] Соединение 13-5 (1,2 г, 2,43 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и водном растворе бикарбоната натрия (1,02 г, 12,16 ммоль в 5 мл H₂O), и добавляли к

полученному раствору бензилхлороформат (622,39 мг, 3,65 ммоль, 518,65 мкл). После завершения добавления, систему оставляли для взаимодействия при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч. К системе добавляли этилацетат (50 мл) для разделения жидкой фазы и экстрагирования. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 13-6.

[0539] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 547,1.

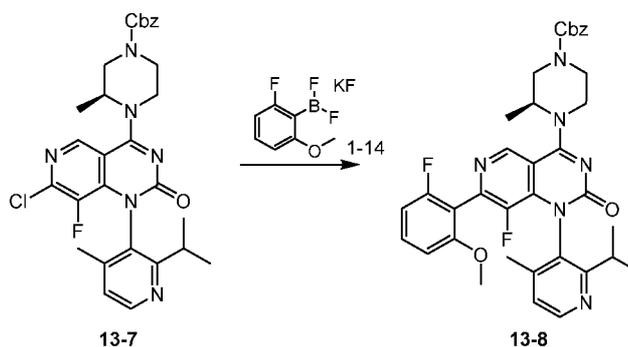
[0540] Стадия 6: Получение соединения 13-7



[0541] Соединение 13-6 (80 мг, 146,36 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и добавляли к полученному раствору оксихлорид фосфора (448,83 мг, 2,93 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–10%) с получением соединения 13-7.

[0542] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 565,1.

[0543] Стадия 7: Получение соединения 13-8

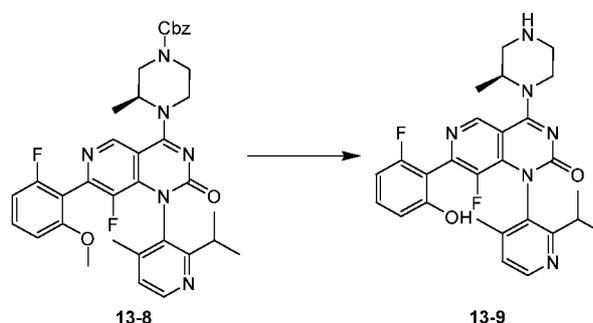


[0544] Соединение 13-7 (70 мг, 123,89 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору соединение 1-14 (43,12 мг, 185,83 мкмоль), 2-дициклогексилфосфоний-2,4,6-триизопропилбифенил (11,81 мг, 24,78 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (11,34 мг, 12,39 мкмоль) и карбонат натрия (26,26 мг, 247,77 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–5%) с получением соединения 13-8.

[0545] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 655,2.

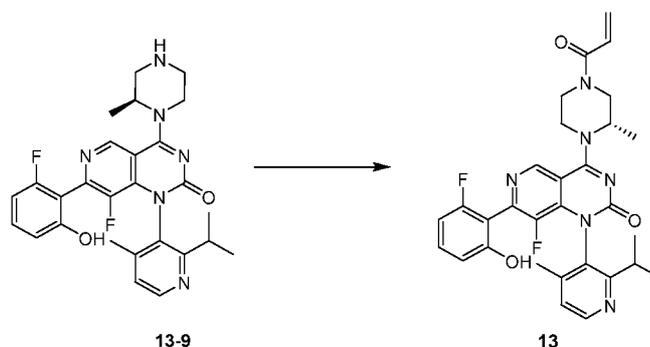
[0546] Стадия 8: Получение соединения 13-9



[0547] Соединение 13-8 (16 мг, 24,44 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (1 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (1 М в дихлорметане, 807,55 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 2 ч. К системе добавляли метанол (5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизовали с получением соединения 13-9 (гидробромид).

[0548] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 507,2.

[0549] Стадия 9: Получение соединения 13



[0550] Соединение 13-9 (14 мг, 23,83 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (2 мл), и добавляли к полученному раствору акриловый ангидрид (0,2 М, 178,74 мкл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему гасили добавлением метанола (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Система разделялась на слои. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия

разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 18%–48%, 9 мин) с получением соединения 13.

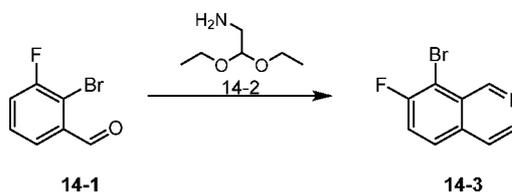
[0551] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 9,01 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 6,96-6,78 (м, 1H), 6,74-6,61 (м, 2H), 6,33 (ушир. д, J = 16,3 Гц, 1H), 5,89-5,82 (м, 1H), 5,16-5,04 (м, 1H), 4,62-4,41 (м, 2H), 4,29-4,07 (м, 1H), 3,97-3,51 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 3H), 1,56-1,45 (м, 3H), 1,24-1,13 (м, 6H)

[0552] ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ = -116,75 (с, 1F)

[0553] MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 583,0.

[0554] Пример 14: Получение соединения 14

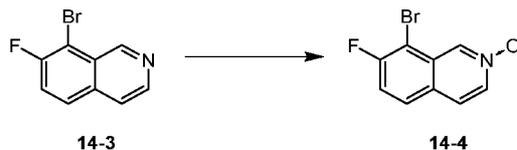
[0555] Стадия 1: Получение соединения 14-3



[0556] Соединение 14-1 (8,5 г, 41,87 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), и при перемешивании добавляли к полученному раствору соединение 14-2 (5,56 г, 41,75 ммоль, 6,07 мл) После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл). Систему охлаждали до 0°C, и добавляли к ней порциями хлорид алюминия (18,38 г, 137,84 ммоль, 7,53 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Систему медленно нагревали до комнатной температуры (25°C), а затем оставляли для взаимодействия при комнатной температуре (25°C) в течение 16 ч. Систему вливали в воду со льдом, и добавляли к полученной смеси дихлорметан (100 мл). Систему подщелачивали добавлением 2 М водного раствора гидроксида натрия, а затем разделяли на слои. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–100%) с получением соединения 14-3.

[0557] ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,63 (с, 1H), 8,63 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 5,0, 8,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 8,6 Гц, 1H).

[0558] Стадия 2: Получение соединения 14-4

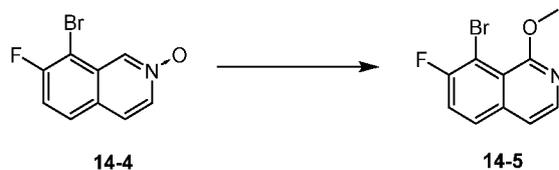


[0559] Соединение 14-3 (2 г, 8,85 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), и добавляли к полученному раствору *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (2,80 г, 13,78 ммоль, чистота 85%). После завершения добавления, систему оставляли для взаимодействия при комнатной температуре (25°C) в течение 2 ч. К системе добавляли дихлорметан (100 мл). После промывки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл \times 2), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 14-4, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0560] ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,15 (с, 1H), 8,17 (дд, $J = 1,3, 7,1$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 5,0, 8,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H).

[0561] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 243,8.

[0562] Стадия 3: Получение соединения 14-5

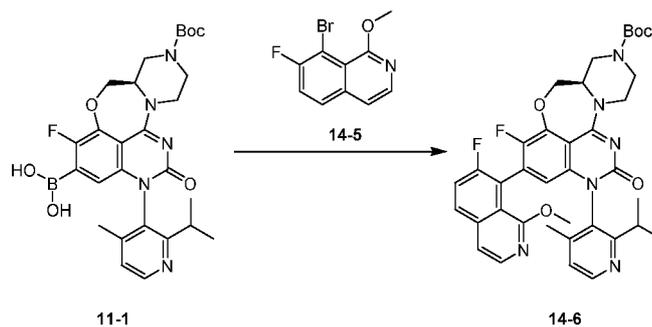


[0563] Соединение 14-4 (500 мг, 2,07 ммоль) и метилхлороформиат (253,77 мг, 2,69 ммоль, 208,01 мкл) растворяли в метаноле (10 мл) при 0°C, и добавляли к полученному раствору триэтиламин (420,15 мг, 4,15 ммоль, 577,92 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему концентрировали, и растворяли остаток в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор промывали последовательно водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–20%) с получением соединения 14-5.

[0564] ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 5,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,12 (с, 3H).

[0565] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 257,7.

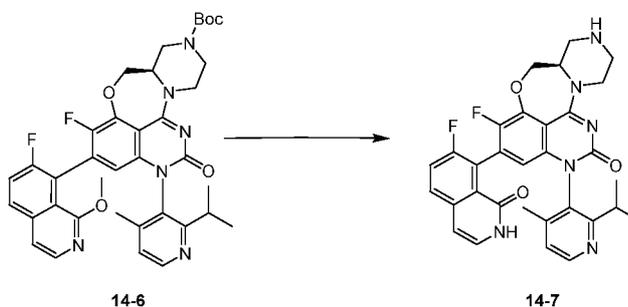
[0566] Стадия 4: Получение соединения 14-6



[0567] Соединение 11-1 (130 мг, 234,92 мкмоль) и соединение 14-5 (120,31 мг, 469,83 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл), и добавляли к полученному раствору 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропилбифенил (13,00 мг, 27,27 мкмоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (19,50 мг, 23,04 мкмоль) и карбонат калия (97,40 мг, 704,75 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–7%) с получением соединения 14-6.

[0568] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 685,3.

[0569] Стадия 5: Получение соединения 14-7



[0570] Соединение 14-6 (50 мг, 73,02 мкмоль), хлорид лития (12,38 мг, 292,09 мкмоль, 5,98 мкл), *para*-толуолсульфовую кислоту (55,56 мг, 292,09 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Систему нагревали до 120°C и оставляли для взаимодействия в условиях обработки микроволнами в течение 2 ч. Систему концентрировали с получением соединения 14-7, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0571] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 571,1.

[0572] Стадия 6: Получение соединений 14A и 14B

[0579] Соединение 14В:

[0580] ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54-8,39 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 1H), 7,64-7,48 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,01-6,88 (м, 1H), 6,73-6,61 (м, 1H), 6,41-6,30 (м, 1H), 5,97-5,75 (м, 2H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,88-4,41 (м, 5H), 3,70-3,34 (м, 3H), 2,99-2,75 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 3H), 1,22-1,00 (м, 6H).

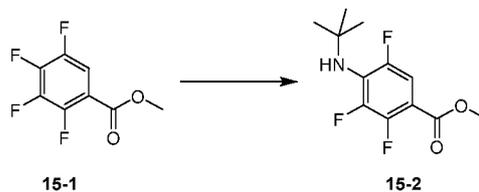
[0581] MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 625,3.

[0582] Время удерживания согласно LCMS: 3,026 мин.

Условия разделения: хроматографическая колонка: WELCH Ultimate LP-C18 150 \times 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; подвижная фаза: вода (0,0375% раствор трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил (0,01875% раствор трифторуксусной кислоты); ацетонитрил: 5%–95% 0,7 мин, 95% 0,4 мин; скорость потока: 1,5 мл/мин.

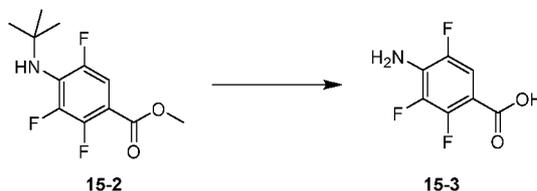
[0583] Пример 15: Получение соединения 15

[0584] Стадия 1: Получение соединения 15-2



[0585] Соединение 15-1 (50 г, 240,26 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), и добавляли к полученному раствору *трет*-бутиламин (98,40 г, 1,35 моль, 141,38 мл). После завершения добавления, систему нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Систему концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 15-2, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0586] Стадия 2: Получение соединения 15-3



[0587] Соединение 15-2 (57,5 г, 220,10 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (12 М, 24,64 мл). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. Систему концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в смеси тетрагидрофурана (50 мл) и воды (50 мл). Полученный раствор корректировали приблизительно до pH 10 добавлением 1н гидроксида натрия. После разделения жидкой фазы и экстрагирования, водную фазу корректировали приблизительно до pH 3 добавлением 6 М соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 15-3.

[0588] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,02 (ушир. с, 2 H), 7,90 (ддд, $J = 11,58, 6,28, 1,76$ Гц, 1 H).

[0589] MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 192,1$.

[0590] Стадия 3: Получение соединения 15-4



[0591] Хлорид меди (I) (13,52 г, 136,57 ммоль, 3,27 мл) и *трет*-бутилнитрит (12,80 г, 124,13 ммоль, 14,76 мл) растворяли в ацетонитриле (150 мл), и добавляли к полученному раствору соединение 15-3 (16 г, 83,72 ммоль) при 60°C. Систему перемешивали при 60°C в течение 20 мин в атмосфере азота. Систему охлаждали до комнатной температуры (25°C), и добавляли к ней соляную кислоту (4,32 моль, 273 мл, чистота 15%). Систему перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 1 ч. Систему гасили добавлением тиосульфата натрия (10%, 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0–20%), а затем суспендировали в петролейном эфире (30 мл) при комнатной температуре (25°C) в течение 1 ч с получением соединения 15-4.

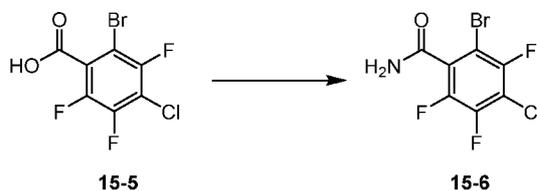
[0592] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,60–7,81 (м, 1 H).

[0593] Стадия 4: Получение соединения 15-5



[0594] Диизопропилэтиламин (1,23 г, 9,50 ммоль, 1,65 мл) растворяли в безводном тетрагидрофуране (60 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору *n*-бутиллитий (2,5 М, 57,00 мл) при -78°C . После завершения добавления, систему перемешивали при -30°C в течение 10 мин. Систему охлаждали до -78°C , и добавляли к ней раствор соединения 15-4 (10 г, 47,50 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при -78°C в течение 4 ч. К системе добавляли раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (30,93 г, 94,99 ммоль, 11,41 мл) в тетрагидрофуране (60 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали в течение 16 ч. Систему гасили добавлением воды (5 мл) и промывали этилацетатом (50 мл \times 3). Водную фазу корректировали приблизительно до pH 2 добавлением 2н соляно кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Xtimate C18 150 \times 40 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил; ацетонитрил: 30%–50% 8 мин) с получением соединения 15-5.

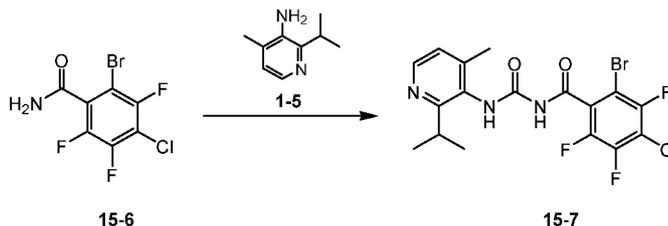
[0595] Стадия 5: Получение соединения 15-6



[0596] Соединение 15-5 (3 г, 10,37 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (1,97 г, 15,55 ммоль, 1,36 мл) при 0°C , а затем 1 каплю *N,N*-диметилформамида после завершения добавления. Систему перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта, а затем растворяли в диоксане (5 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору водный аммиак (885,05 мг, 51,97 ммоль, 867,69 мкл) при 0°C . После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 1 ч. Систему концентрировали, и остаток подвергали жидкофазному разделению и экстрагированию водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 15-6.

[0597] MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 289,7.

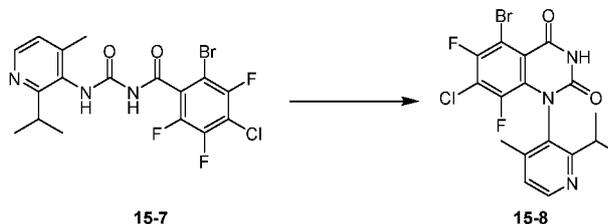
[0598] Стадия 6: Получение соединения 15-7



[0599] Соединение 15-6 (2,8 г, 9,71 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтане (20 мл), и по каплям добавляли к полученному раствору оксалилхлорид (1,72 г, 13,59 ммоль, 1,19 мл) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до половины объема и охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли к ней раствор соединения 1-5 (1,46 г, 9,71 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Систему концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт сушили в условиях вакуума с получением 15-7 в форме белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0600] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 465,9.

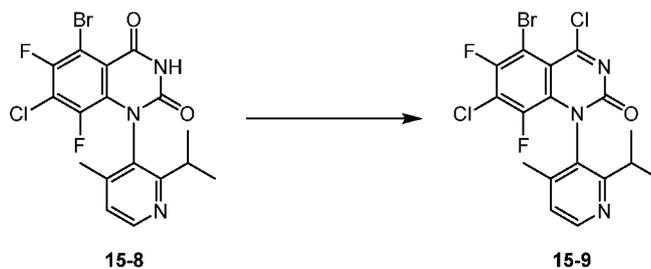
[0601] Стадия 7: Получение соединения 15-8



[0602] Соединение 15-7 (2,2 г, 4,73 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл), и добавляли к полученному раствору бис(триметилсилил)амид натрия (1 М, 10,42 мл) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 0,5 ч. Систему вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали смесью метил-*трет*-бутилового эфира и петролейного эфира (метил-*трет*-бутиловый эфир : петролейный эфир = 1:5) с получением соединения 15-8.

[0603] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 445,9.

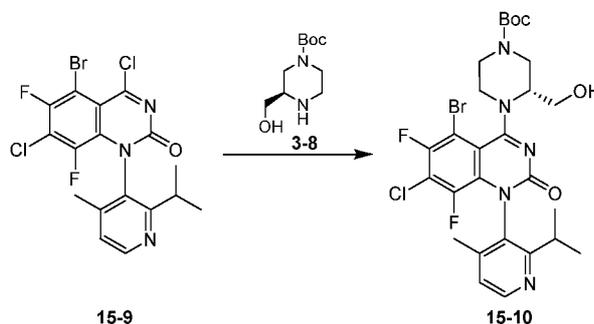
[0604] Стадия 8: Получение соединения 15-9



[0605] Соединение 15-8 (1,4 г, 3,15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору N,N-диизопропилэтиламин (2,03 г, 15,74 ммоль, 2,74 мл) и оксихлорид фосфора (2,41 г, 15,74 ммоль, 1,46 мл). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Систему гасили путем вливания в воду со льдом (50 мл). Полученную смесь корректировали приблизительно до pH 7 добавлением 1 М водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 15-9, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0606] (ESI) m/z (M+H)⁺ = 459,9.

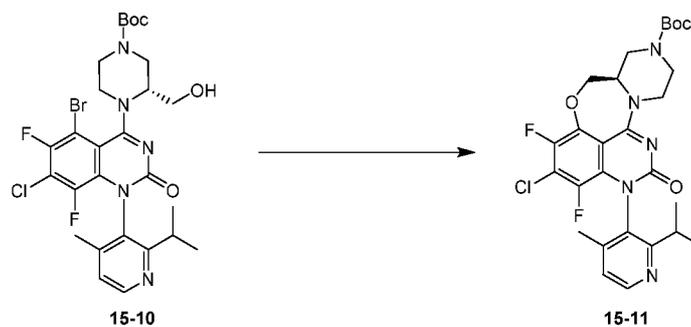
[0607] Стадия 9: Получение соединения 15-10



[0608] Соединение 15-9 (1,45 г, 3,13 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (10 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору диизопропилэтиламин (2,02 г, 15,66 ммоль, 2,73 мл) и соединение 3-8 (812,61 мг, 3,76 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную систему разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 60–80%) с получением соединения 15-10.

[0609] (ESI) m/z (M+H)⁺ = 644,0.

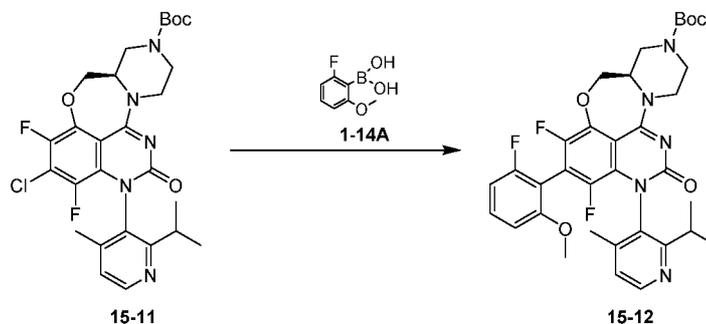
[0610] Стадия 10: Получение соединения 15-11



[0611] Соединение 15-10 (400 мг, 622,16 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору (2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (100 мг, 117,04 мкмоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (60 мг, 123,79 мкмоль) и карбонат цезия (405,42 мг, 1,24 ммоль). После завершения добавления, систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере Ar. Систему фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/дихлорметан (об./об.) = 40–40%) с получением соединения 15-11.

[0612] (ESI) m/z (M+H)⁺ = 562,2.

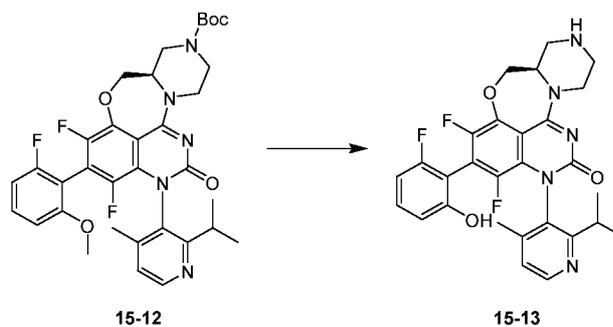
[0613] Стадия 11: Получение соединения 15-12



[0614] Соединения 15-11 (100 мг, 177,93 мкмоль) и 1-14А (90,72 мг, 533,80 мкмоль) растворяли в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл), и последовательно добавляли к полученному раствору (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия метансульфонат (19,43 мг, 22,95 мкмоль), карбонат калия (72,55 мг, 524,90 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфор-2,4,6-триизопропилбифенил (19,34 мг, 40,57 мкмоль). После завершения добавления, систему нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере Ar. Систему концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0–5%) с получением соединения 15-12.

[0615] (ESI) m/z (M+H)⁺ = 652,3.

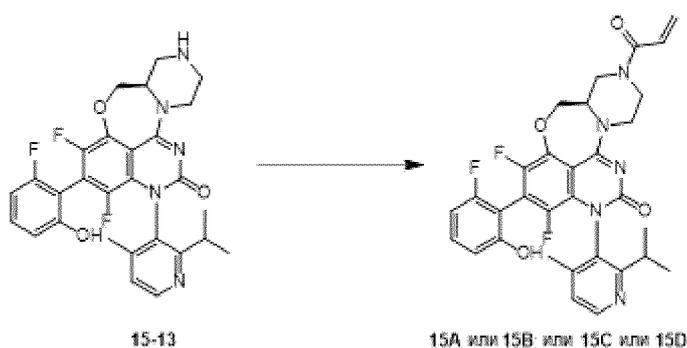
[0616] Стадия 12: Получение соединения 15-13



[0617] Соединение 15-12 (40 мг, 61,38 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (0,5 мл), и добавляли к полученному раствору трибромид бора (76,89 мг, 306,90 мкмоль, 29,57 мкл) при 0°C. После завершения добавления, систему нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 1 ч. К системе добавляли метанол (1 мл), а затем перемешивали в течение 10 мин. Систему концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 15-13, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0618] (ESI) m/z (M+H)⁺ = 538,1.

[0619] Стадия 13: Получение соединений 15A, 15B, 15C и 15D



[0620] Соединение 15-13 (37 мг, 59,83 мкмоль, гидробромид) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (6,15 г, 73,18 ммоль, 2,85 мл), и добавляли к полученному раствору акриловый ангидрид (9,05 мг, 71,79 мкмоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления, систему перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 10 мин. К системе добавляли метанол (1 мл) и гидроксид лития (7 мг, 476,60 мкмоль), а затем перемешивали при комнатной температуре (20°C) дополнительно в течение 2 ч. Систему приблизительно до pH 7 добавлением 1н соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM раствор бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; %

ацетонитрила: 24%–54%), с последующими двумя очистками методом SFC (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм × 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-изопропанол (0,1% водный аммиак)]; % изопропанола: 35%–35%) (условия разделения: хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 30 мм × 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-этанол (0,1% водный аммиак)]; % этанола: 25%–25%) с получением соединений 15A, 15B, 15C и 15D.

[0621] Соединение 15A:

[0622] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,39 (ушир. д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,34-7,13 (м, 2H), 6,84 (ушир. дд, J = 10,9, 16,3 Гц, 1H), 6,67 (td, J = 8,3, 16,9 Гц, 2H), 6,31 (ушир. д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,79-4,54 (м, 3H), 4,46 (ушир. д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,22 (ушир. с, 2H), 3,81 -3,67 (м, 1H), 3,66 -3,43 (м, 2H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,46-0,97 (м, 6H).

[0623] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,3.

[0624] Время удерживания согласно SFC: 4,229 мин.

[0625] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA), % этанола: 5%–40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0626] Соединение 15B:

[0627] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (ушир. д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,33 -7,14 (м, 2H), 6,83 (ушир. дд, J = 11,1, 16,0 Гц, 1H), 6,72-6,54 (м, 2H), 6,30 (ушир. д, J = 17,4 Гц, 1H), 5,83 (ушир. д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,71-4,54 (м, 4H), 4,31-4,15 (м, 2H), 3,67 (ушир. д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,48 (ушир. д, J = 1,7 Гц, 2H), 2,89 (ушир. д, J = 7,1 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,37-1,04 (м, 6H).

[0628] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,3.

[0629] Время удерживания согласно SFC: 4,375 мин.

[0630] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA), % этанола: 5%–40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0631] Соединение 15C:

[0632] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,85 (ушир. дд, J = 10,8, 16,4 Гц, 1H), 6,73-6,61 (м, 2H), 6,32 (ушир. д, J = 16,9 Гц, 1H), 5,85 (ушир. д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,62 (ушир. с, 3H), 4,45 (ушир. д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,22 (ушир. с, 2H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,65-3,49 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,23-1,04 (м, 6H).

[0633] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,3.

[0634] Время удерживания согласно SFC: 4,688 мин.

[0635] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA), % этанола: 5%–40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0636] Соединение 15D:

[0637] ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,39 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,85 (ушир. д, J = 10,3, 16,6 Гц, 1H), 6,71-6,61 (м, 2H), 6,31 (ушир. д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,84 (ушир. д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,71-4,59 (м, 3H), 4,58-4,43 (м, 1H), 4,23 (ушир. с, 2H), 3,75-3,64 (м, 1H), 3,64-3,37 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

[0638] MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592,3.

[0639] Время удерживания согласно SFC: 4,891 мин.

[0640] Условия разделения: хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂-этанол (0,05% DEA), % этанола: 5%–40% 4 мин, 40% 2,5 мин, 5% 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин.

[0641] Экспериментальный пример 1: Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигналов

[0642] Способность соединений согласно настоящему раскрытию ингибировать RAS-опосредованную передачу сигналов оценивали и обнаруживали следующим образом. Клетки NCI-H358 (ATCC, № доступа CRL-5807), экспрессирующие мутантную RAS (G12C), культивировали в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, двойные антитела к пенициллину/стрептомицину. Клетки высевали на 96-луночный планшет (Corning, кат. № 3699) в количестве 40000 клеток на лунку и оставляли отстаиваться в течение ночи для адгезии клеток ко дну планшета. Клетки обрабатывали соединениями согласно настоящему раскрытию или диметилсульфоксидом (DMSO) с конечной концентрацией 0,5% DMSO. Спустя 2 часа после обработки, среду удаляли, и добавляли 4% параформальдегид (Beuotime, кат. № E672002-0100). Полученную смесь оставляли отстаиваться в течение 20 минут. После иммобилизации, клетки промывали PBS и инкубировали с предварительно охлажденным метанолом в течение 10 минут для пермеабиллизации клеточной мембраны. Неспецифическое связывание антител блокировали путем инкубирования в течение 1 часа с 1× блокирующим буфером (Thermo, кат. № 37520).

[0643] Уровень фосфорилирования ERK определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Фосфо-ERK антитела (Cell Signal Technology, кат. № 4370) разбавляли 1:400 1× блокирующим буфером, содержащим 0,05% Tween 20, и добавляли их в 96-луночный планшет для инкубирования в течение ночи при 4°C. Планшет

5 раз промывали PBS, содержащим 0,05% Tween 20. HRP-конъюгированные вторичные антитела (Thermo, кат. № 31460) разбавляли 1:10000 1× блокирующим буфером, содержащим 0,05% Tween 20, и добавляли их в 96-луночный планшет для инкубирования в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшет промывали 5 раз PBS, содержащим 0,05% Tween и инкубировали с TMB (Thermo, кат. № 4816) при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакцию останавливали добавлением 1 моль/л H₂SO₄, и считывали значения оптической плотности при длине волны 450 нм с использованием EnVision (PerkinElmer).

[0644] Измеряли общее число клеток на лунку с использованием метода окрашивания Янусом зеленым. После определения уровня фосфорилирования ERK, 96-луночный планшет промывали PBS до обесцвечивания и инкубировали с 0,1% Янусом зеленым (Abscam, кат. № ab111622) в течение 10 минут. После промывания бидистиллированной водой, планшет инкубировали с 0,1 моль/л HCl при перемешивании в течение 10 минут. Значения оптической плотности считывали при длине волны 595 нм с использованием EnVision (PerkinElmer).

[0645] Величины сигналов pERK (Thr202/Tyr204) нормировали с использованием величин сигнала Януса зеленого, и рассчитывали процент ингибирования относительно контроля с DMSO после обработки лекарственными средствами. Выраженные в процентах значения на кривой дозовой зависимости подвергали аппроксимированию по четырем параметрам для получения значений IC₅₀. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Соединение №	p-ERK IC ₅₀ (NCI H358, мкМ)
ARS-1620	0,325
Соединение 1	0,288
Соединение 1A	0,610
Соединение 1B	0,044
Соединение 2	0,100
Соединение 2A	0,053
Соединение 2B	0,618
Соединение 3	0,647
Соединение 4A	0,038
Соединение 4B	0,564
Соединение 5A	0,637

Соединение №	p-ERK IC ₅₀ (NCI H358, мкМ)
Соединение 5B	3,81
Соединение 6A	1,774
Соединение 6B	0,088
Соединение 7A	0,196
Соединение 7B	0,073
Соединение 8A	0,260
Соединение 8B	0,919
Соединение 10A	0,065
Соединение 10B	0,105
Соединение 11A	0,052
Соединение 11D	0,772
Соединение 12A	0,032
Соединение 12B	0,327
Соединение 13	0,159
Соединение 14A	> 10
Соединение 14B	> 10
Соединение 15A	6,362
Соединение 15B	> 10
Соединение 15C	0,063
Соединение 15D	0,114

[0646] Соединения согласно настоящему раскрытию демонстрировали превосходную способность ингибировать RAS-опосредованную передачу сигналов.

[0647] Экспериментальный пример 2: Метод анализа пролиферации клеток

[0648] Способность соединений согласно настоящему раскрытию ингибировать рост KRAS-G12C-экспрессирующих опухолевых линий клеток оценивали и обнаруживали следующим образом.

[0649] Способность соединений согласно настоящему раскрытию ингибировать рост KRAS-G12C-экспрессирующих клеток оценивали путем измерения жизнеспособности клеток и расчета значений GI₅₀.

[0650] Опухолевую линию клеток NCI-H358 (ATCC, № доступа CRL-5807), экспрессирующую KRAS-G12C, культивировали в среде RPMI, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой и двойными антителами к пенициллину/стрептомицину;

опухолевую линию клеток MIA PaCa2 (ATCC CRL-1420), экспрессирующую KRAS-G12C, культивировали в среде DMEM, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой, 2,5% лошадиной сывороткой и двойными антителами к пенициллину/стрептомицину.

[0651] Клетки NCI-H358 и MIA-Paca2 высевали на черный 384-луночный планшет с прозрачным дном (PerkinElmer, кат. № 6007460) с плотностью 1000 и 800 клеток, соответственно, и оставляли их на ночь (8-12 ч) для адгезии к стенкам. После адгезии клеток к стенкам, в экспериментальные группы добавляли разбавленные соединения согласно настоящему изобретению в концентрации, 5-кратно отличающейся от рабочего раствора (содержащего 0,1% диметилсульфоксида (DMSO) в конечной концентрации); аналогичное экспериментальным группам разбавление (содержащее 0,1% DMSO в конечной концентрации) добавляли в контрольную группу. Спустя 72 часа, величину пролиферации клеток определяли путем измерения содержания АТФ с использованием реагента Cell Titer Glo (Promega, кат. № G7572) в соответствии со способом, описанным в руководствах. Вкратце, стадии представляли собой следующее: планшет с клетками извлекали и уравнивали при нормальной температуре в течение 30 минут; добавляли реагент Cell Titer Glo в объеме, равном объему культуры; культуральный планшет помешали на шейкер на 2 минуты для лизиса; культуральный планшет оставляли отстаиваться при нормальной температуре в течение 10 минут; величины оптических сигналов считывали с использованием микропланшетного ридера EnVision (PerkinElmer).

[0652] Выраженные в процентах значения ингибирования рассчитывали по данным экспериментальных групп в сравнении с группой добавления DMSO, и рассчитывали GI₅₀ с использованием программного обеспечения обработки данных GraphPad путем анализа степени ингибирования, полученной по 9 концентрациям дозирования, полученным путем разбавления соединений 1:3, и представляли результаты в Таблице 2.

Таблица 2

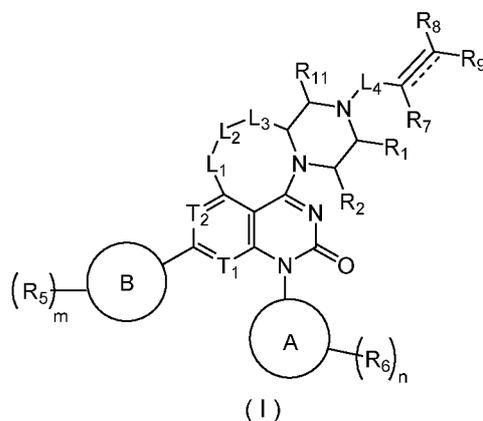
Соединение №	GI ₅₀ (NCI-H358, мкМ)	GI ₅₀ (MIA-Paca2, мкМ)
ARS-1620	0,510	1,209
Соединение 1B	0,084	0,296
Соединение 2A	0,029	0,048
Соединение 2B	1,116	15,993
Соединение 4A	0,034	0,324
Соединение 6B	0,066	0,297
Соединение 7A	0,133	0,629

Соединение №	GI ₅₀ (NCI-H358, мкМ)	GI ₅₀ (MIA-Paca2, мкМ)
Соединение 7B	0,080	0,200
Соединение 8A	0,350	0,304
Соединение 10A	0,111	0,333
Соединение 10B	0,155	0,403
Соединение 11A	0,070	0,685
Соединение 12A	0,010	0,054
Соединение 13	0,320	1,273
Соединение 15A	3,428	4,522
Соединение 15C	0,060	0,087
Соединение 15D	0,959	1,099

[0653] Соединения согласно настоящему раскрытию обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток NCI-H358 и MIA-Paca2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль



где

каждый из R_1 , R_2 , R_{11} независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

T_1 выбран из N и C(R_3);

T_2 выбран из N и C(R_4);

каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_5 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил-OC(=O)-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил-OC(=O)-, C_{3-6} циклоалкил, 3-6 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_6 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил-OC(=O)-, C_{3-6} циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил-OC(=O)-, C_{3-6} циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

кольцо A выбрано из C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, бензо-5-6-членного гетероциклоалкила и конденсированного с 5-6-членным гетероарилом 5-6-членного гетероциклоалкила;

R₇ выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкиламино, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

каждый из R₈ и R₉ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ гетероалкил, C₁₋₆ алкиламино, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

представляет собой  или , и если  представляет собой , то R₇ и R₉ отсутствуют;

L₁ выбран из одинарной связи, CH₂, , O, S, S(=O), C(=O), S(=O)₂ и N(R₁₀);

L₂ выбран из CH₂, O, S и C(=O);

L₃ выбран из одинарной связи, C(R₁₂R₁₂) и C(=O);

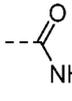
L₄ выбран из S(=O), S(=O)₂ и C(=O);

m выбран из 1, 2, 3 и 4;

n выбран из 1, 2, 3 и 4;

R₁₀ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6 членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

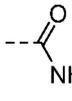
R₁₂ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me и CF₃;

R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино и 5-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкил-OC(=O)-, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкиламино или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

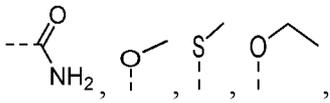
3-6 членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C₁₋₆ гетероциклоалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, S, C(=O)O, S(=O), S(=O)₂ и N.

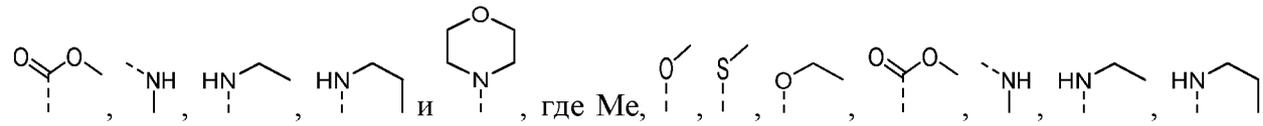
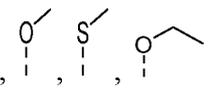
2. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

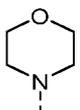
1, где R независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси,

C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкиламино и 5-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкиламино, или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R' .

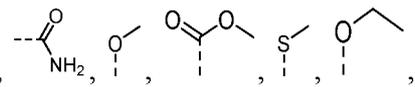
3. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

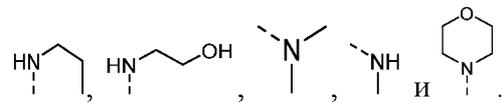
2, где R независимо выбран из $H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2, CN, Me,$ ,

, где $Me,$ ,

или  необязательно замещен 1, 2 или 3 R' .

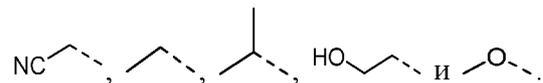
4. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

3, где R независимо выбран из $H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2, CN, Me,$ ,

.

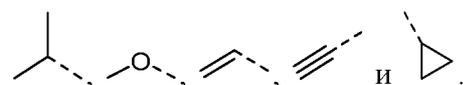
5. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–4, где каждый из R_1, R_2, R_{11} независимо выбран из $H,$ галогена, $OH, NH_2, CN,$ C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R .

6. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где каждый из R_1, R_2 и R_{11} независимо выбран из $H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2, CN, Me, CF_3,$

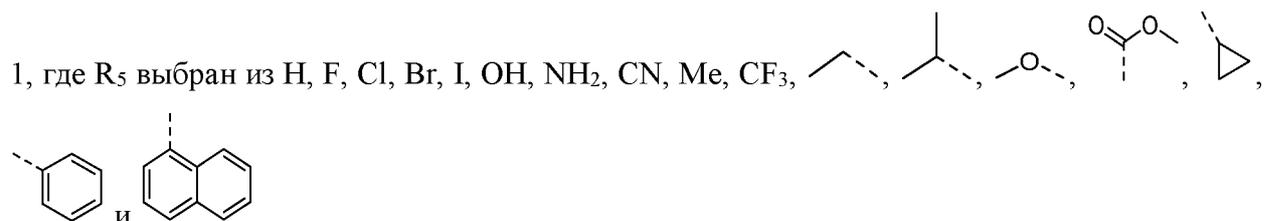
.

7. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

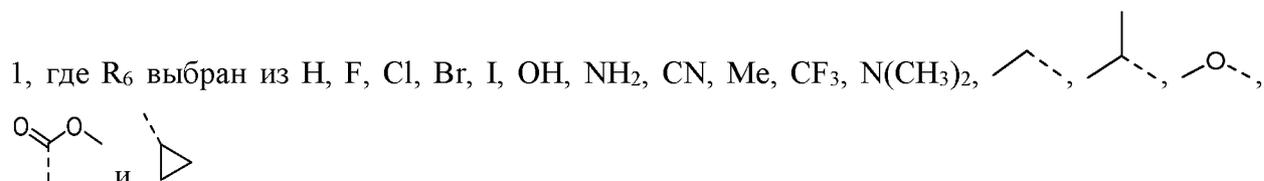
1, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из $H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2, CN, Me, CF_3,$ ,

.

8. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.



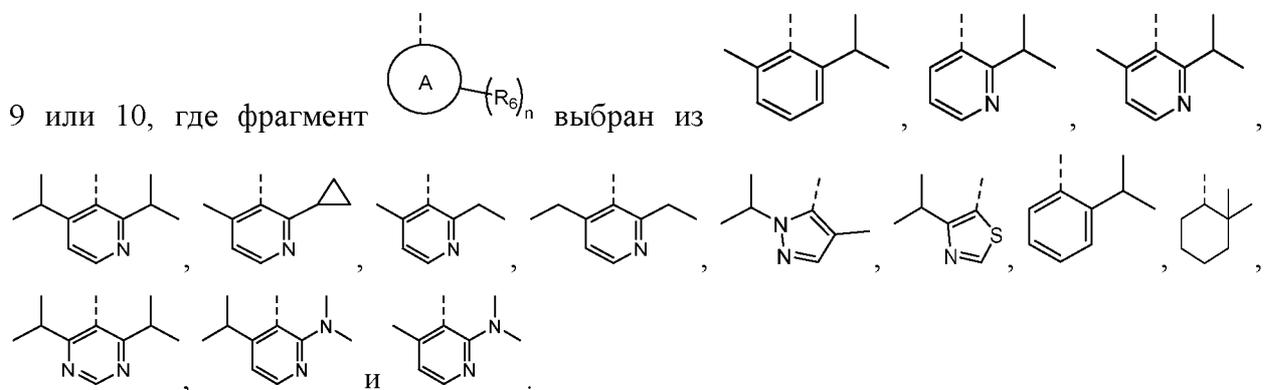
9. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.



10. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

1, где кольцо А выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, 3-6 членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила, тиенила, пиразолила, тиазолила, имидазолила, пиридила, пиримидинила, индазолила и индолила.

11. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

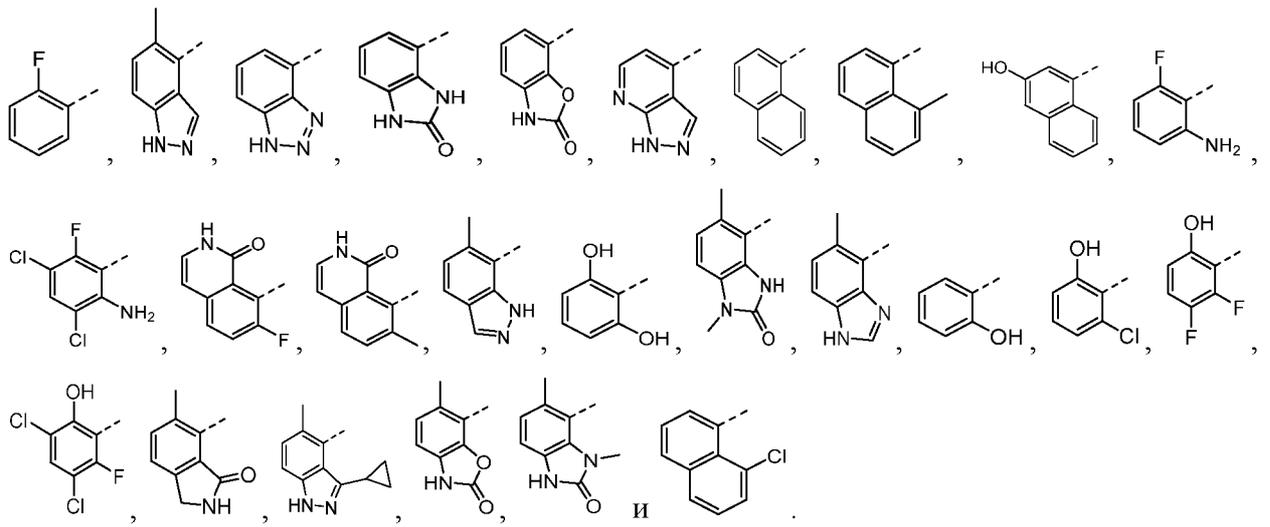


12. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

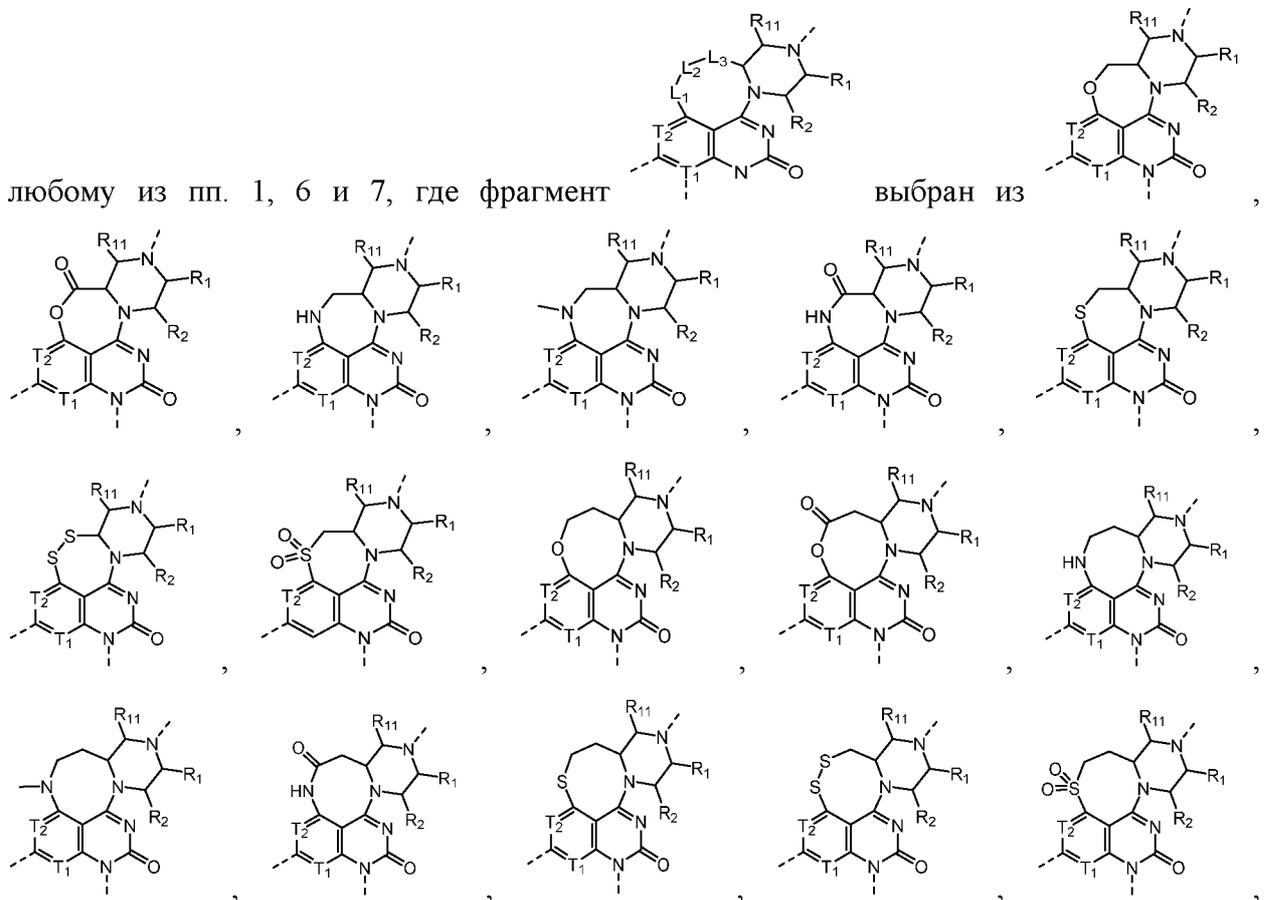
1, где кольцо В выбрано из фенила, нафтила, тиенила, пиразолила, пиримидинила, индазолила, индолила, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолила, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-онила, бензо[d]оксазол-2(3H)-онила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридила, изохинолин-1(2H)-онила и 1H-бензо[d]имидазолила.

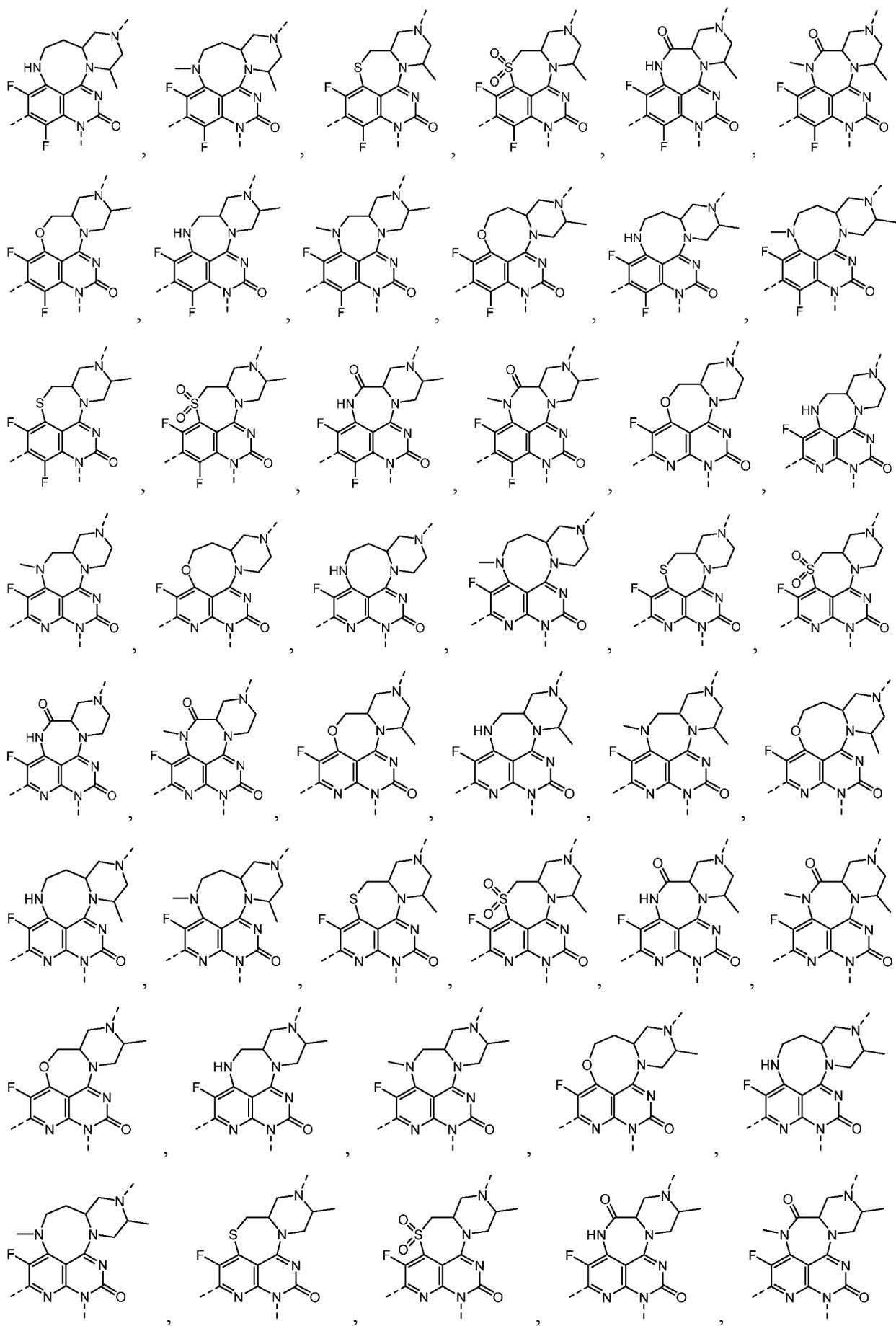
13. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

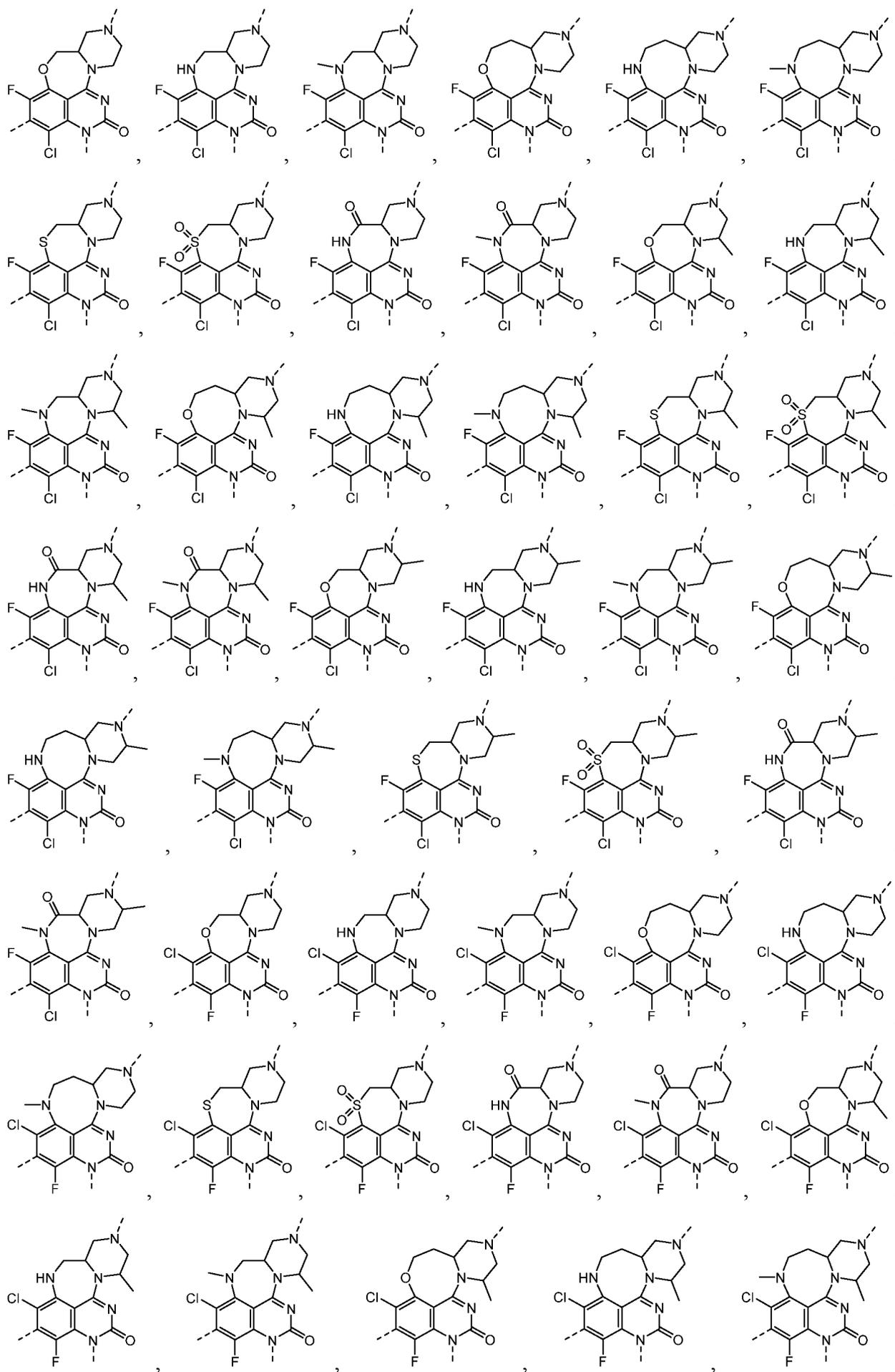


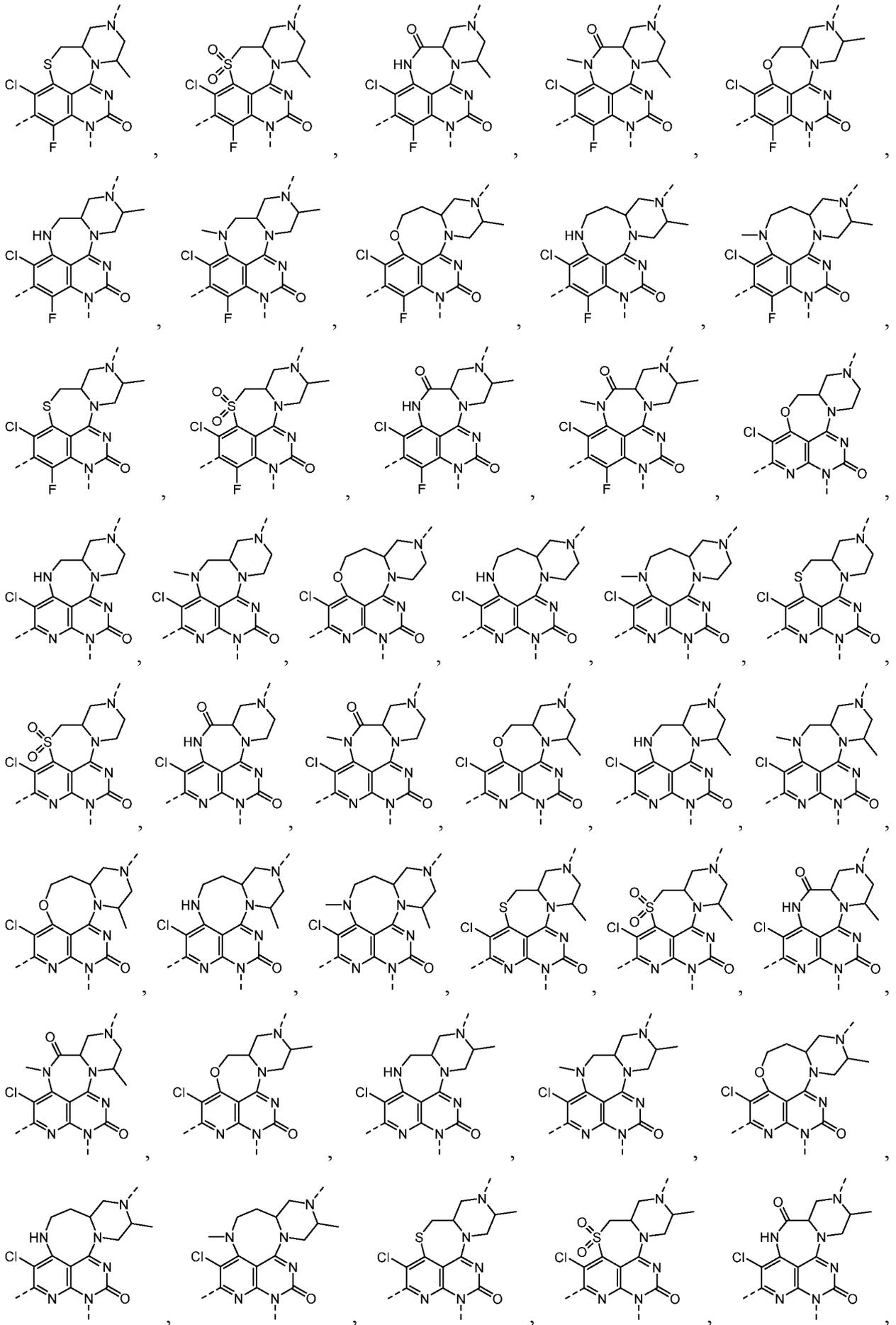


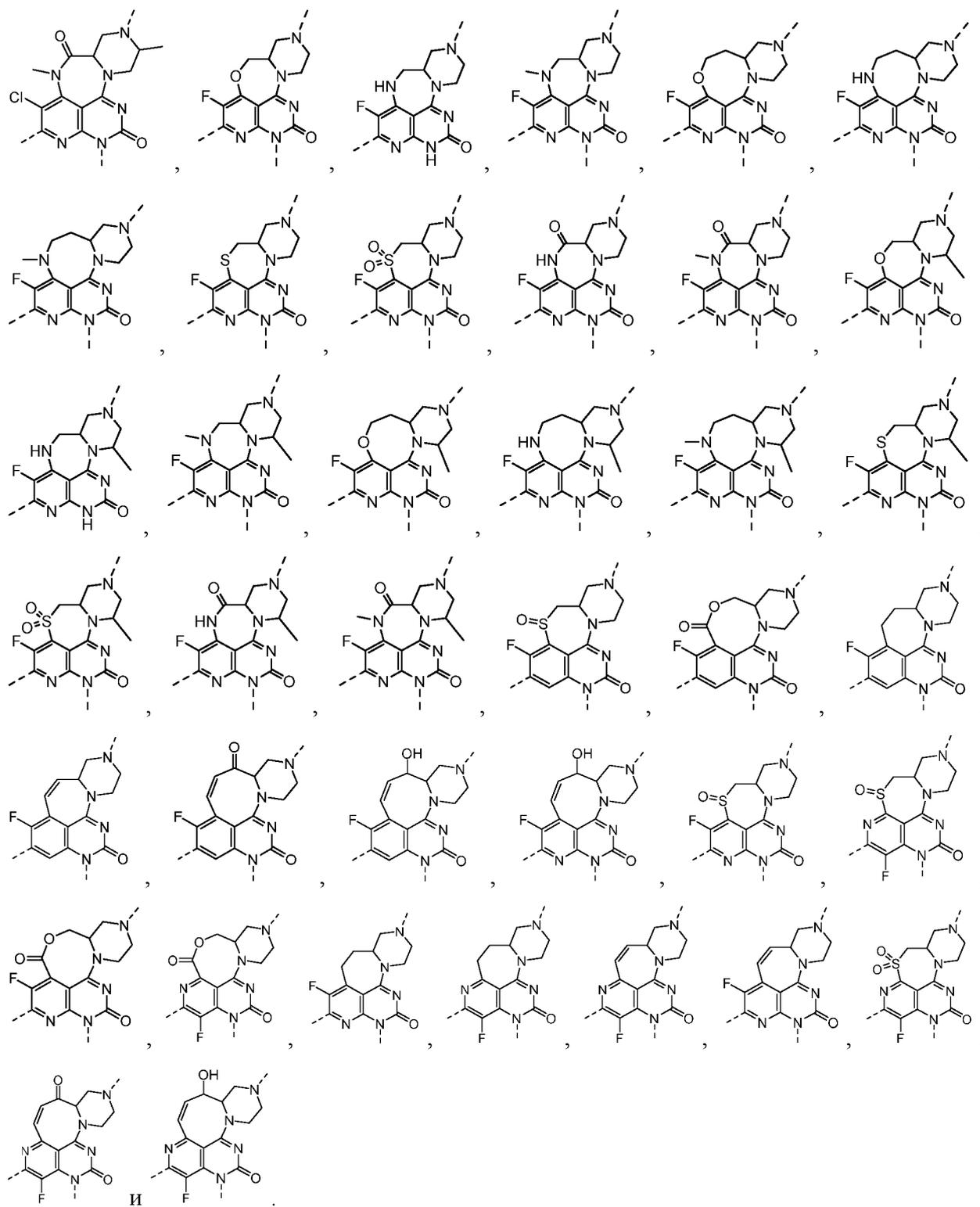
14. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по







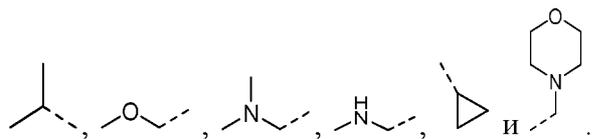




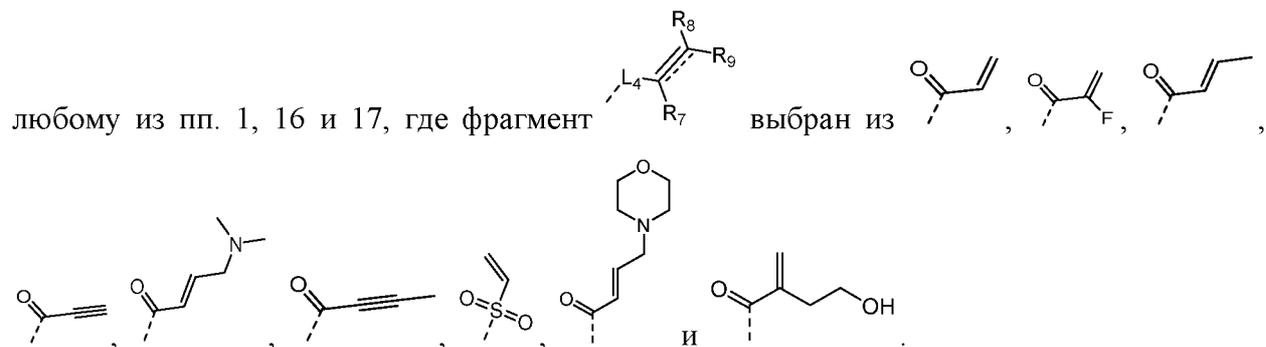
16. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п.

1, где R₇ выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, Me, CF₃, , , , ,  и .

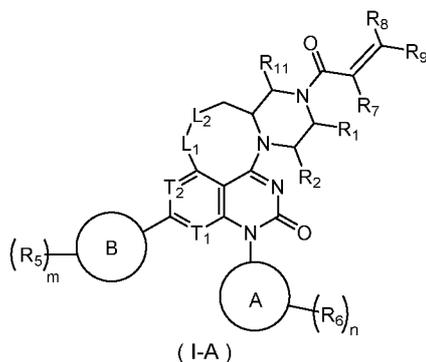
17. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R_8 и R_9 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, Me, CF_3 , , , ,



18. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по



19. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–18, выбранные из



где

значения R_1 и R_2 определены по пп. 1, 5 и 6;

значения L_1 и L_2 определены по п. 1;

значения T и T_2 определены по пп. 1 и 9;

значение R_5 определено по пп. 1, 8 и 13;

значение R_6 определено по пп. 1, 9 и 11;

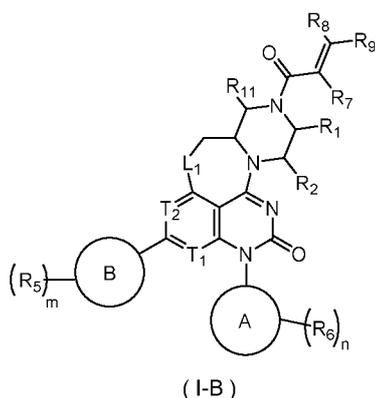
значение кольца A определено по пп. 1, 10 и 11;

значение кольца B определено по пп. 1, 12 и 13;

значение R_7 определено по пп. 1, 16 и 18;

значения R_8 и R_9 определены по пп. 1, 17 и 18.

20. Соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–18, выбранные из



где

значения R_1 и R_2 определены по пп. 1, 5 и 6;

значение L_1 определено по п. 1;

значения T и T_2 определены по пп. 1 и 9;

значение R_3 определено по пп. 1, 8 и 13;

значение R_6 определено по пп. 1, 9 и 11;

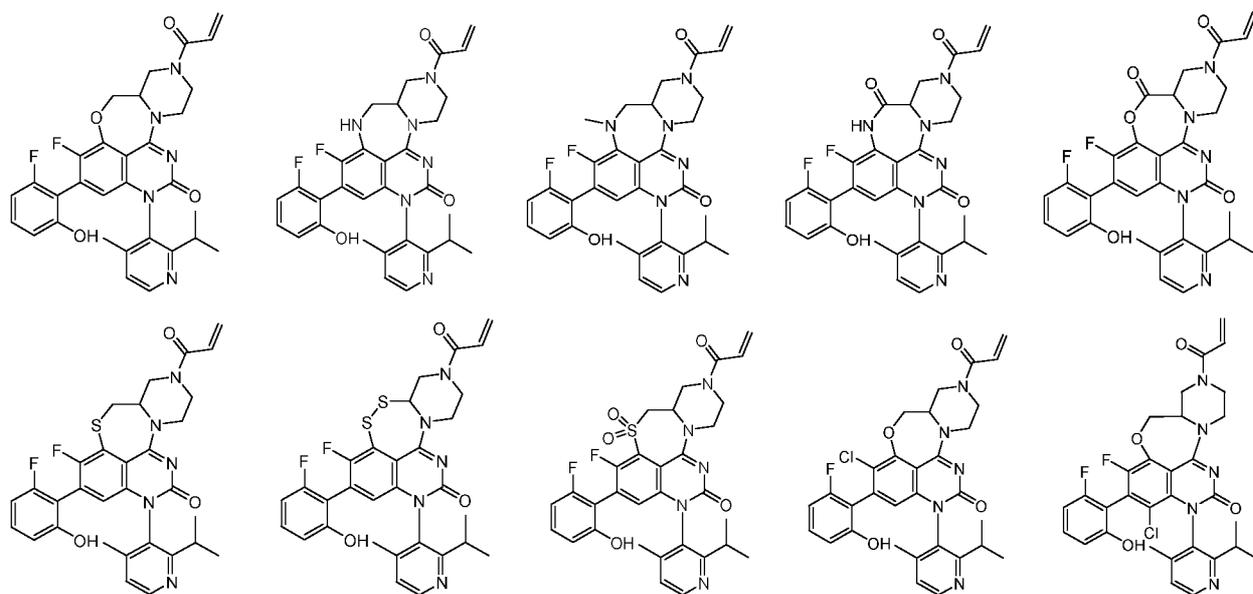
значение кольца A определено по пп. 1, 10 и 11;

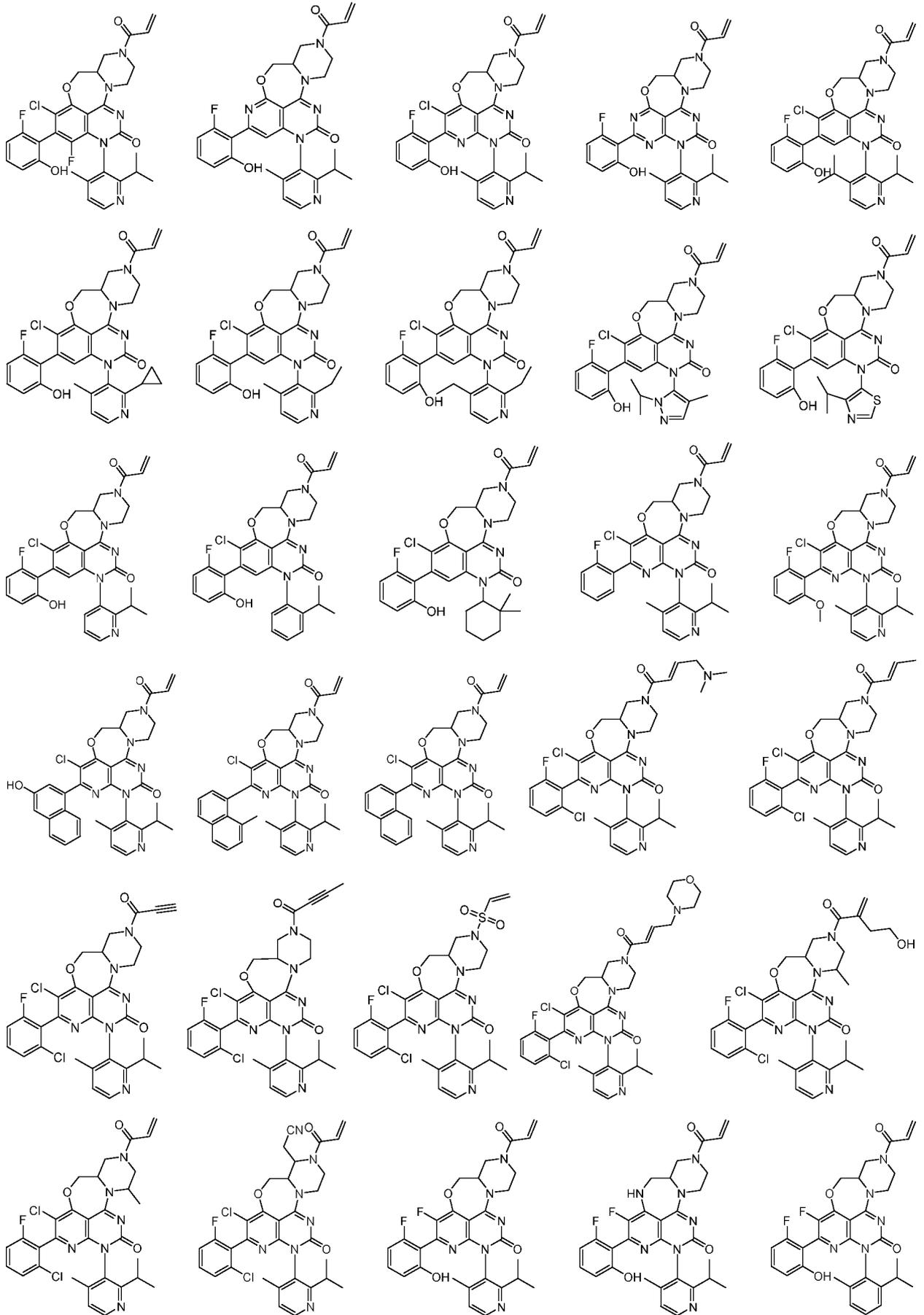
значение кольца B определено по пп. 1, 12 и 13;

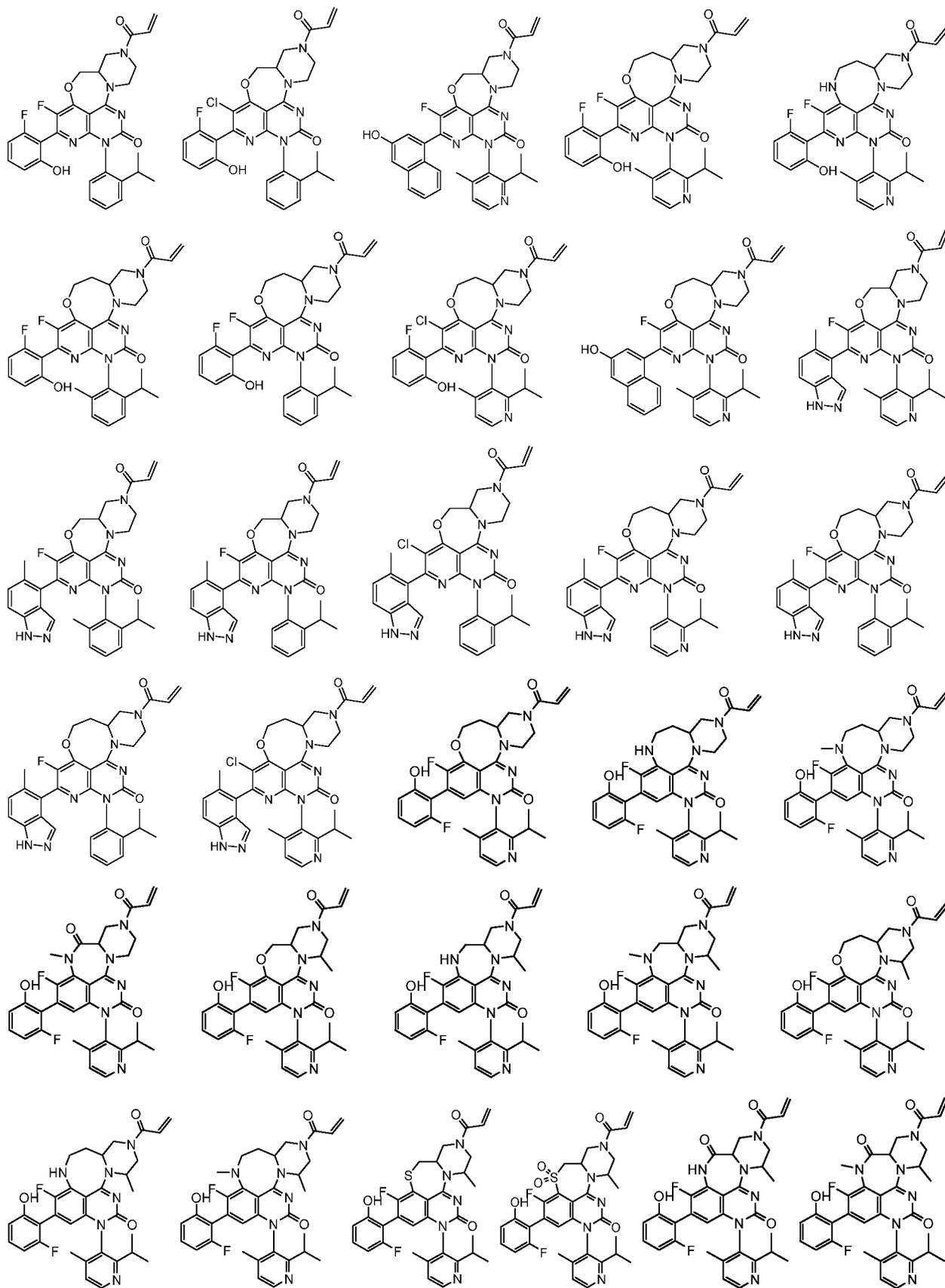
значение R_7 определено по пп. 1, 16 и 18;

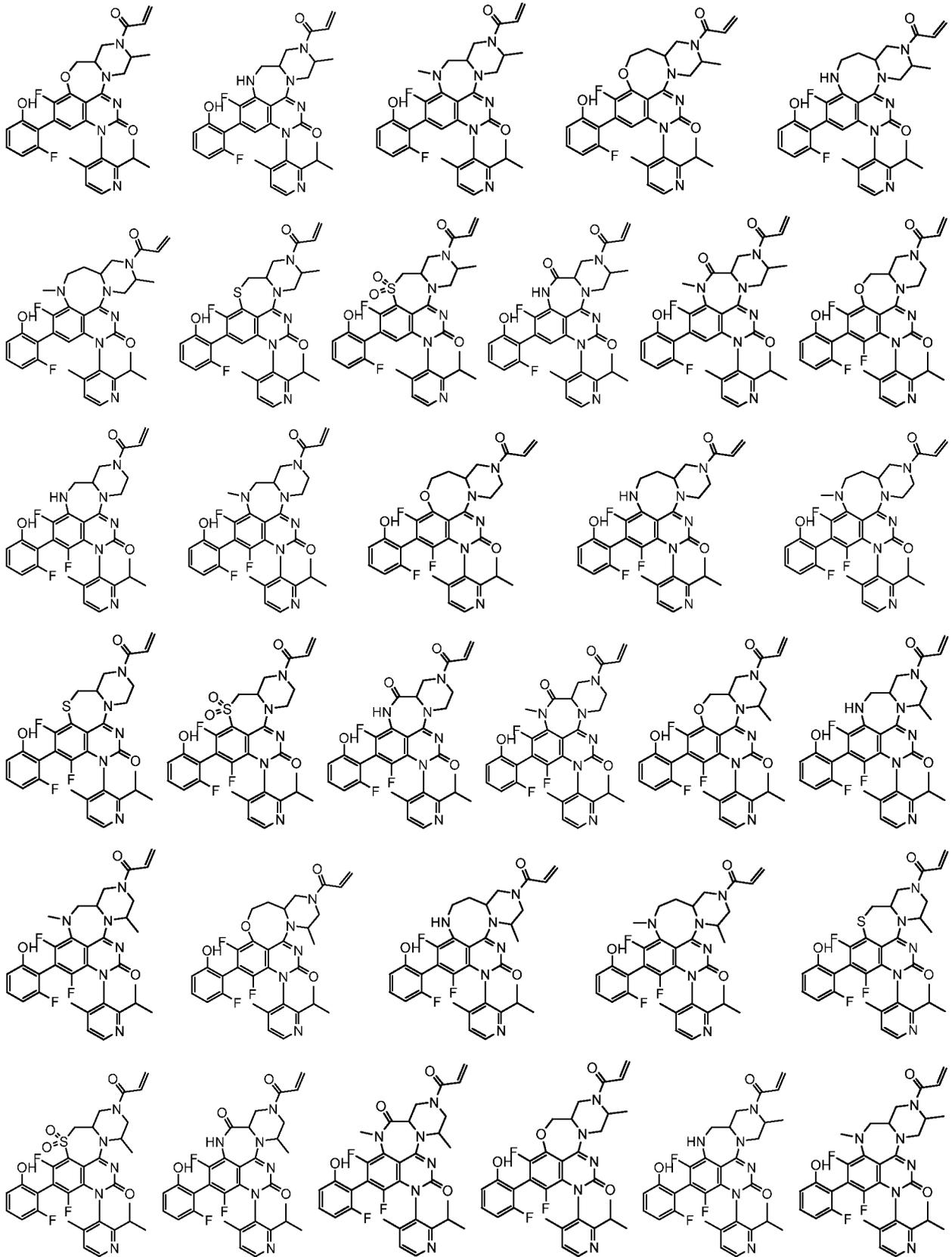
значения R_8 и R_9 определены по пп. 1, 17 и 18.

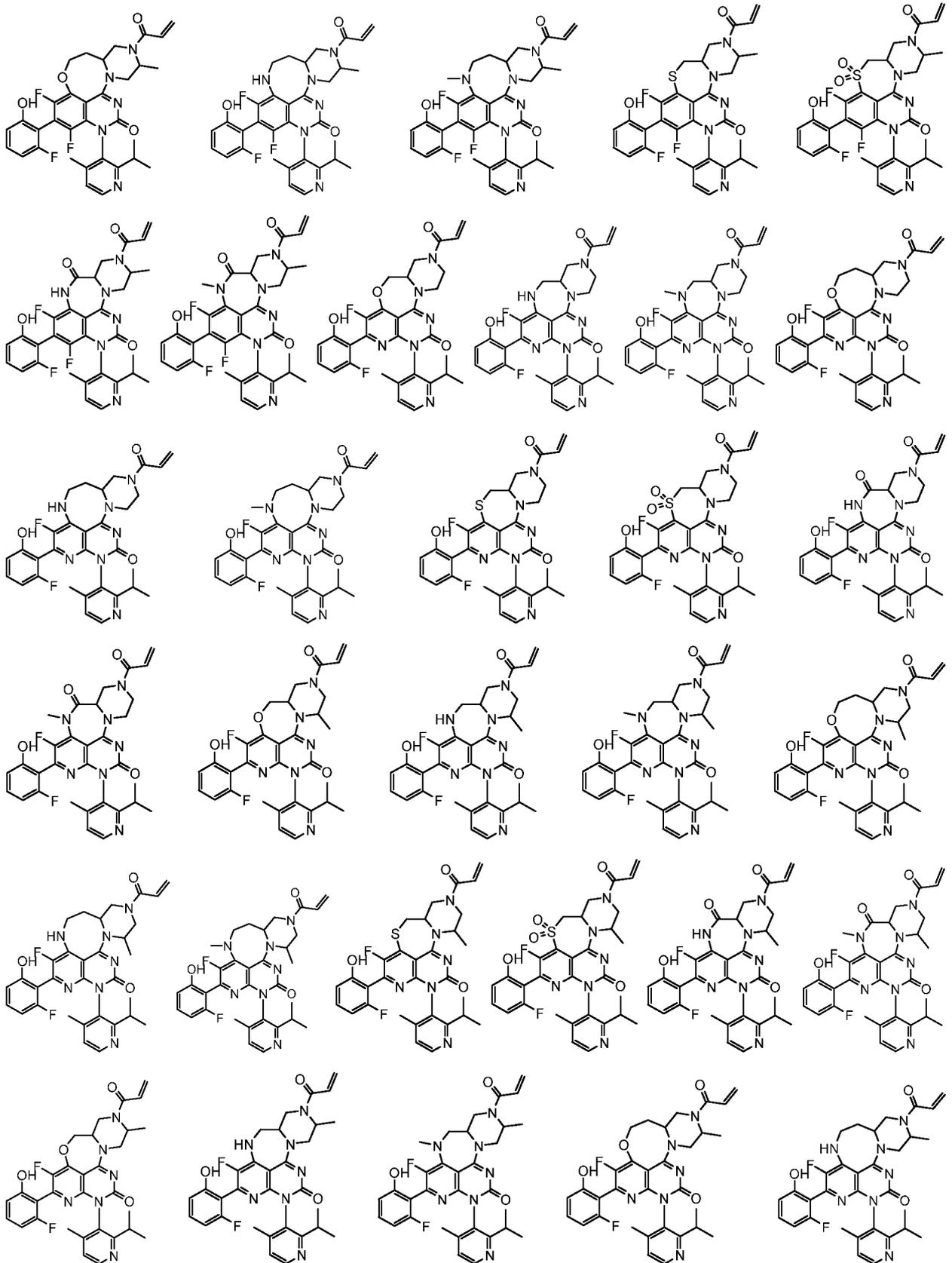
21. Соединение представленной ниже формулы, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

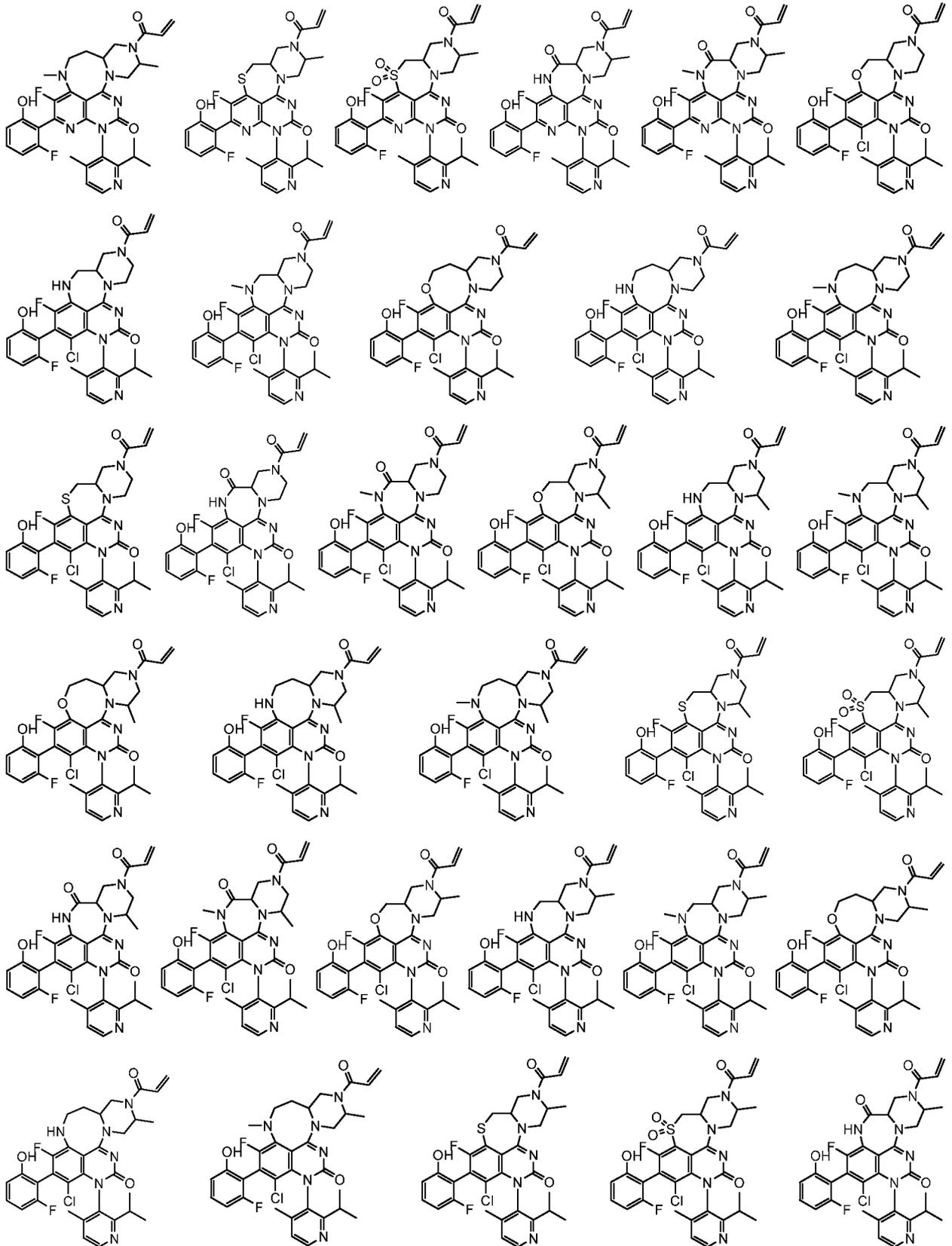


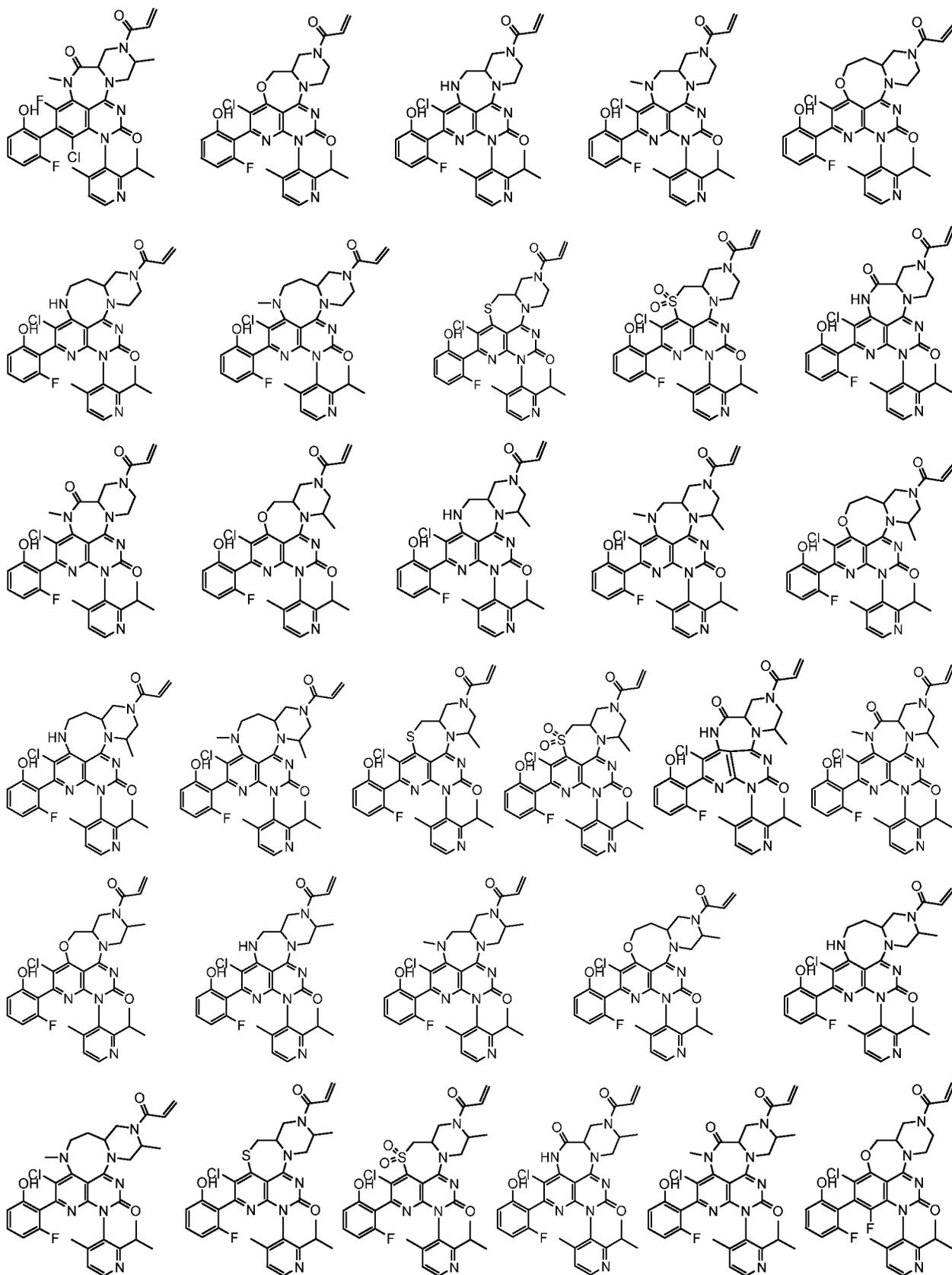


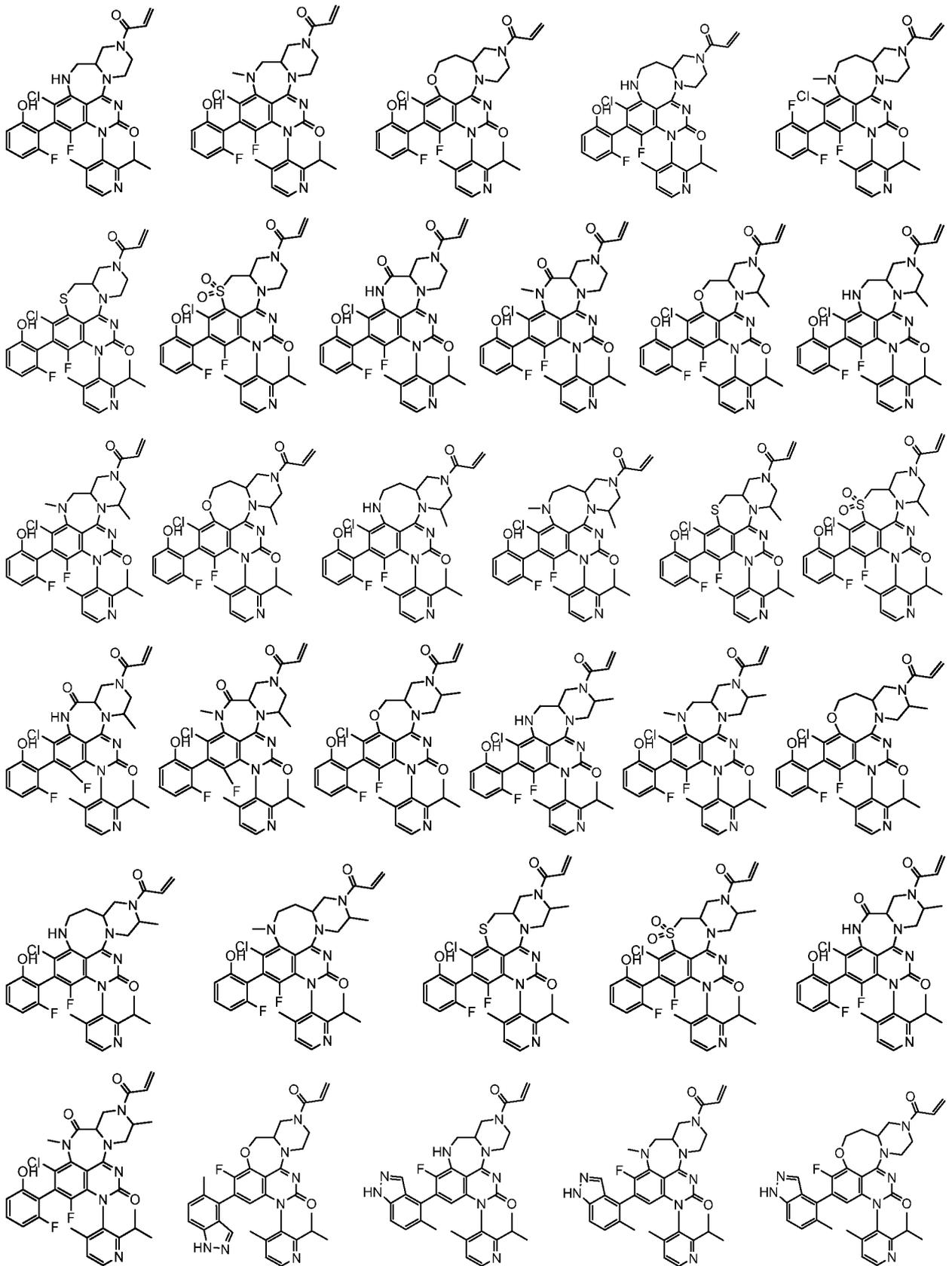


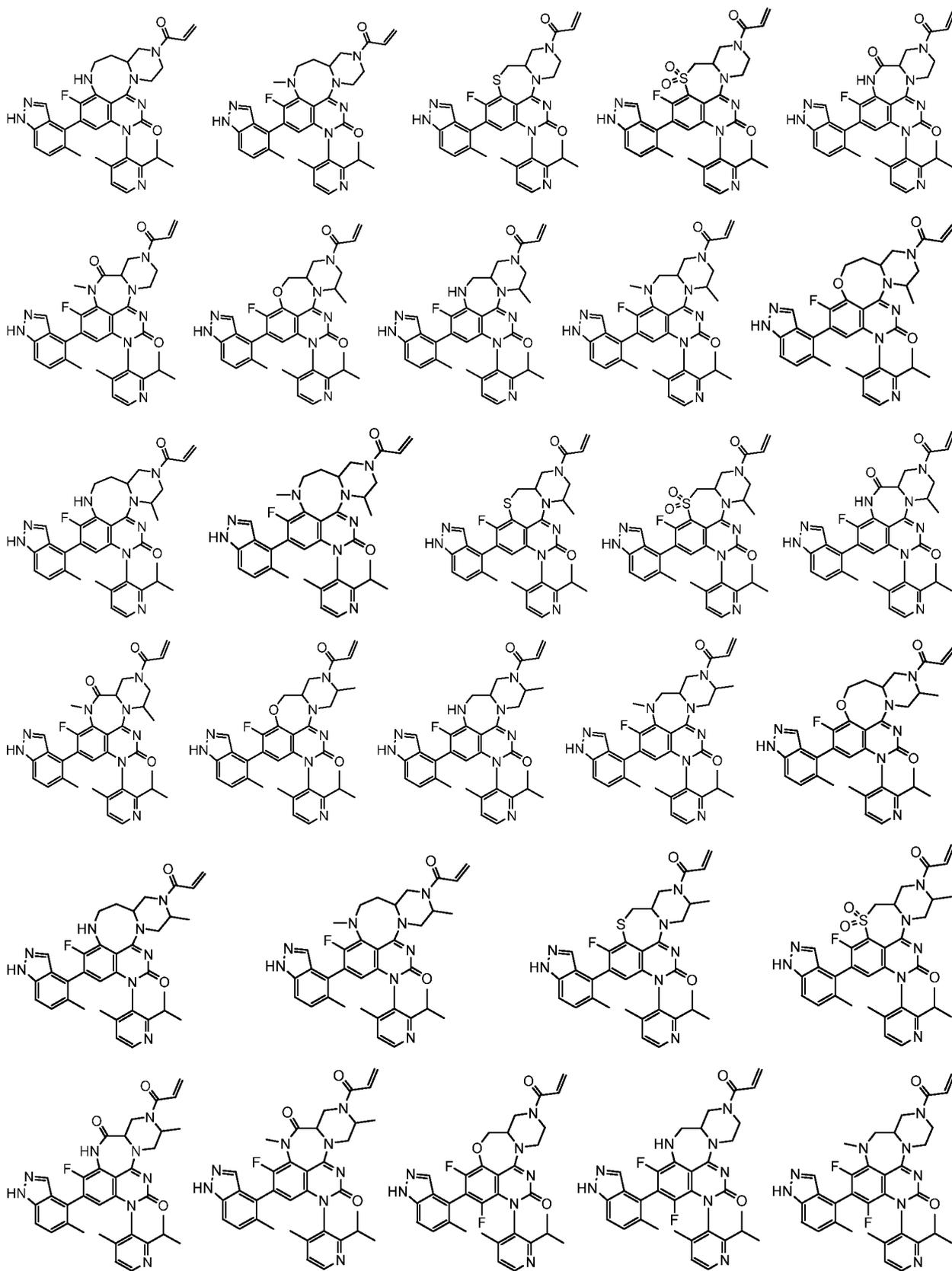


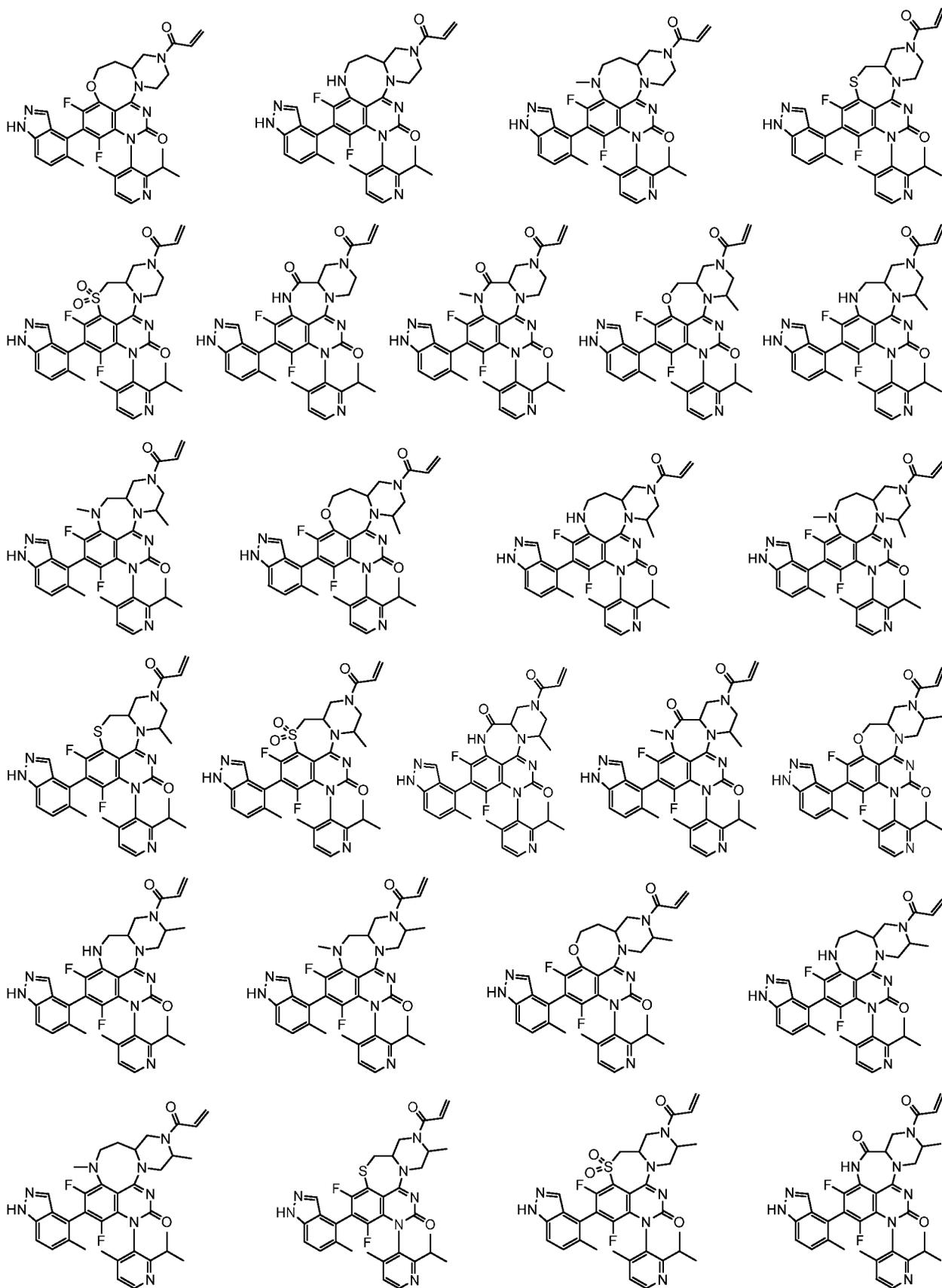


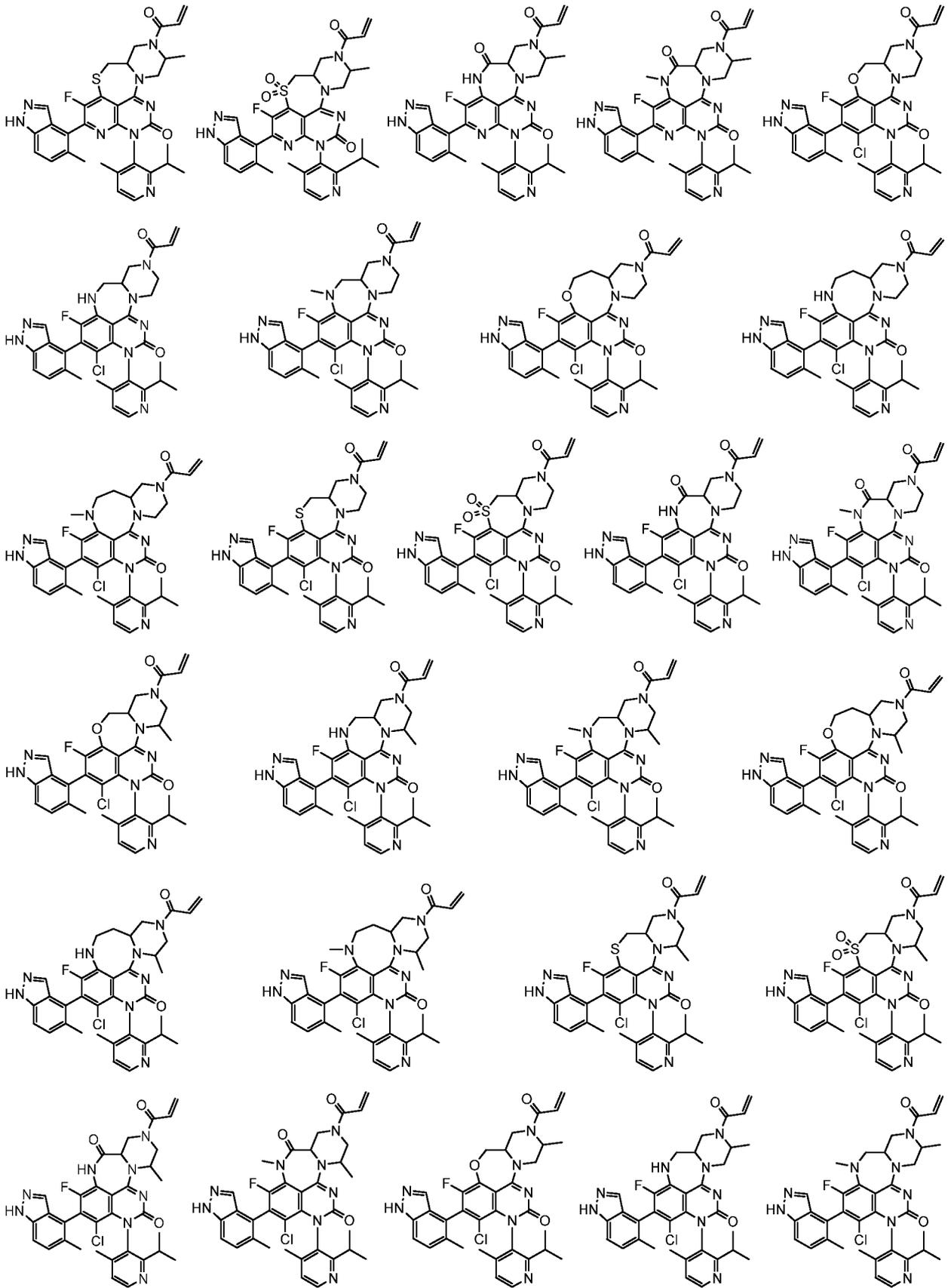


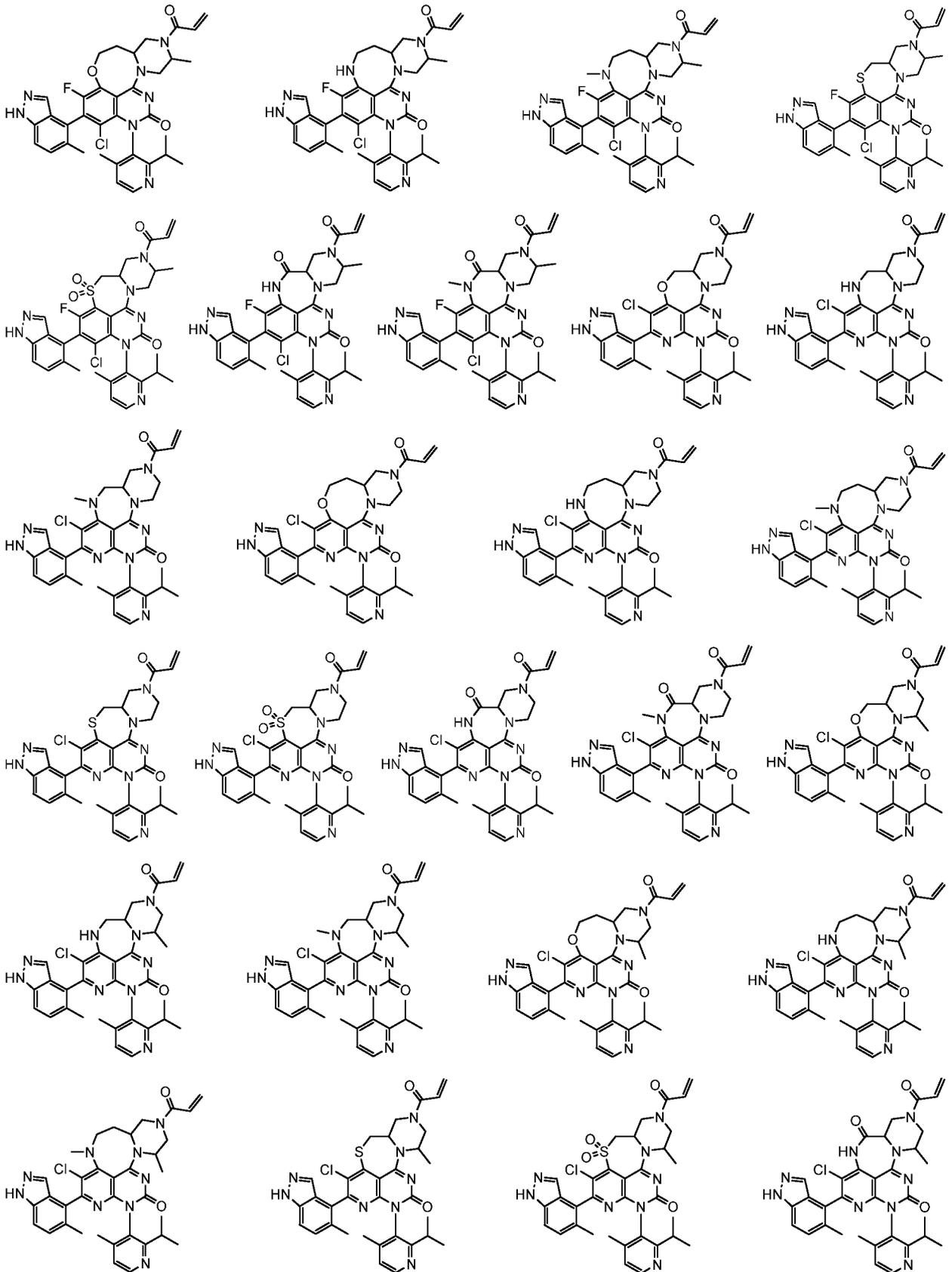


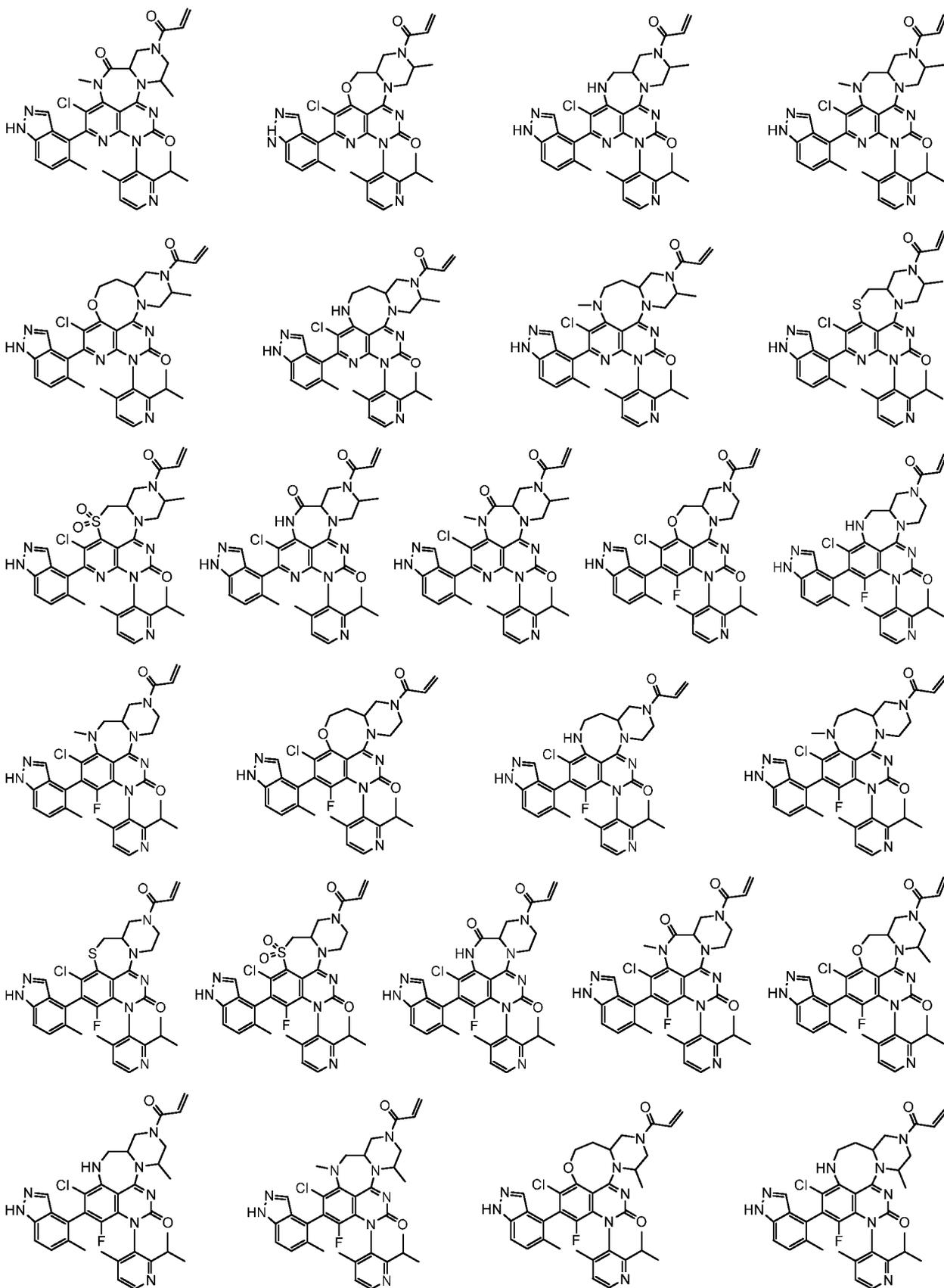


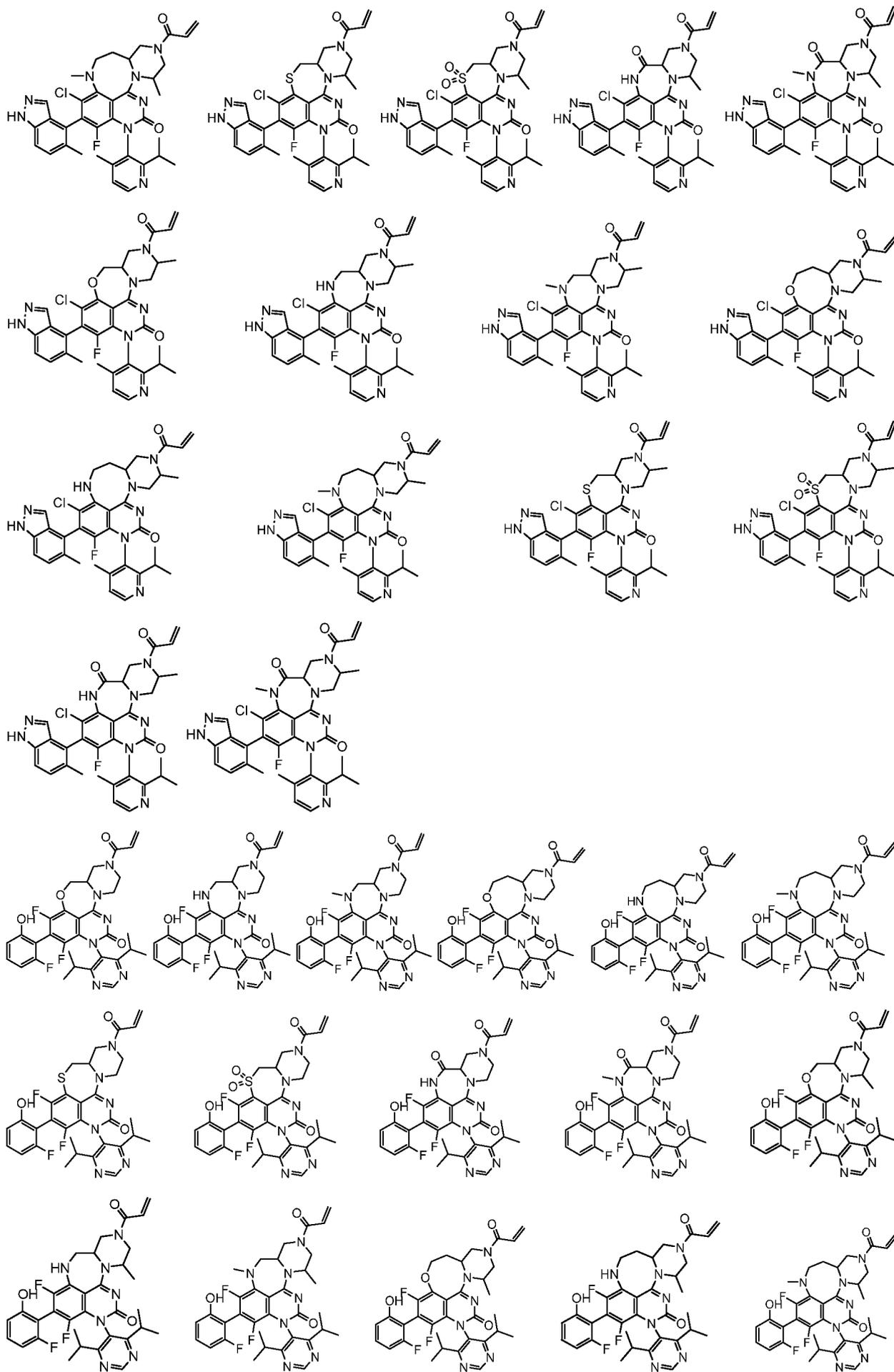


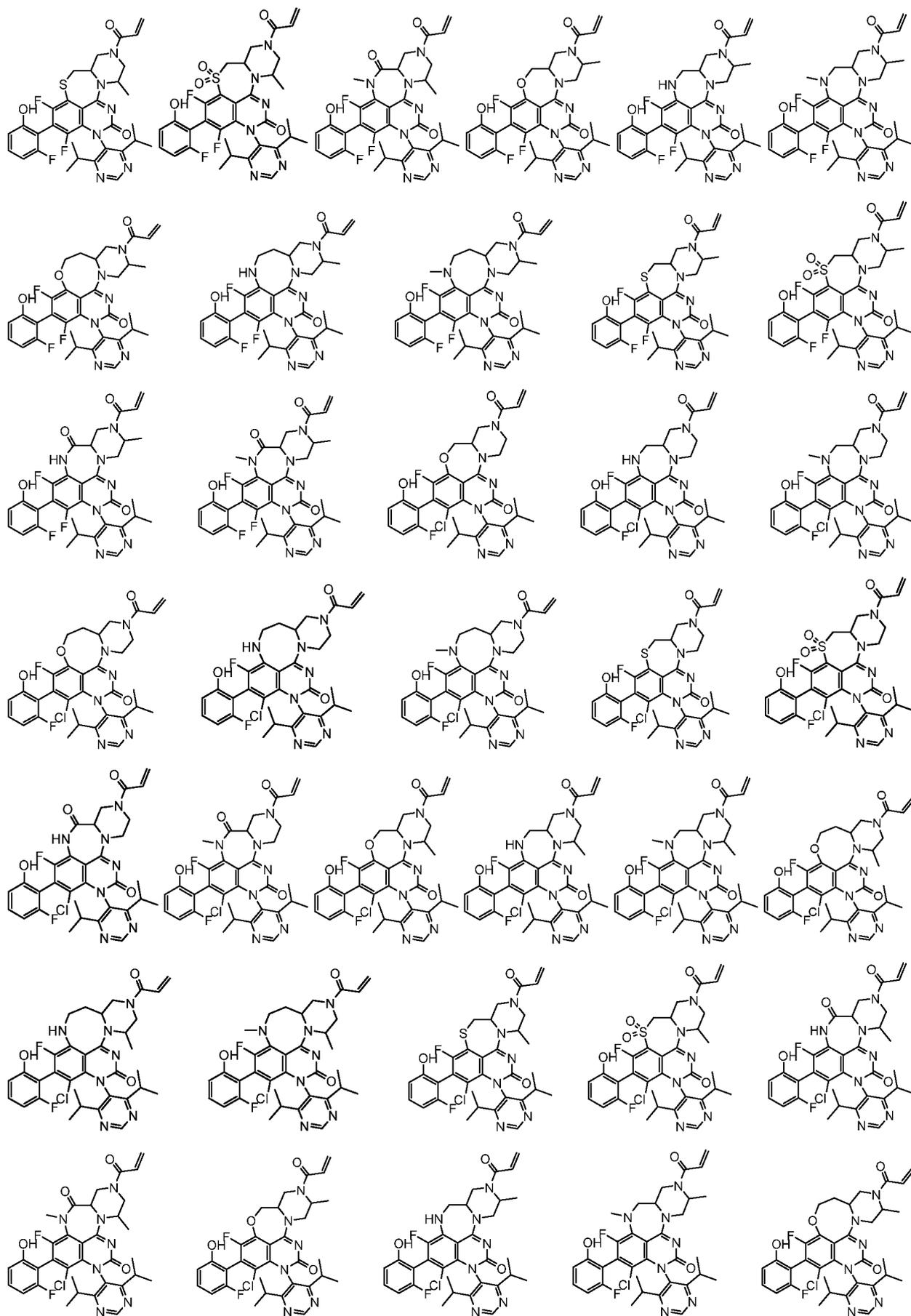


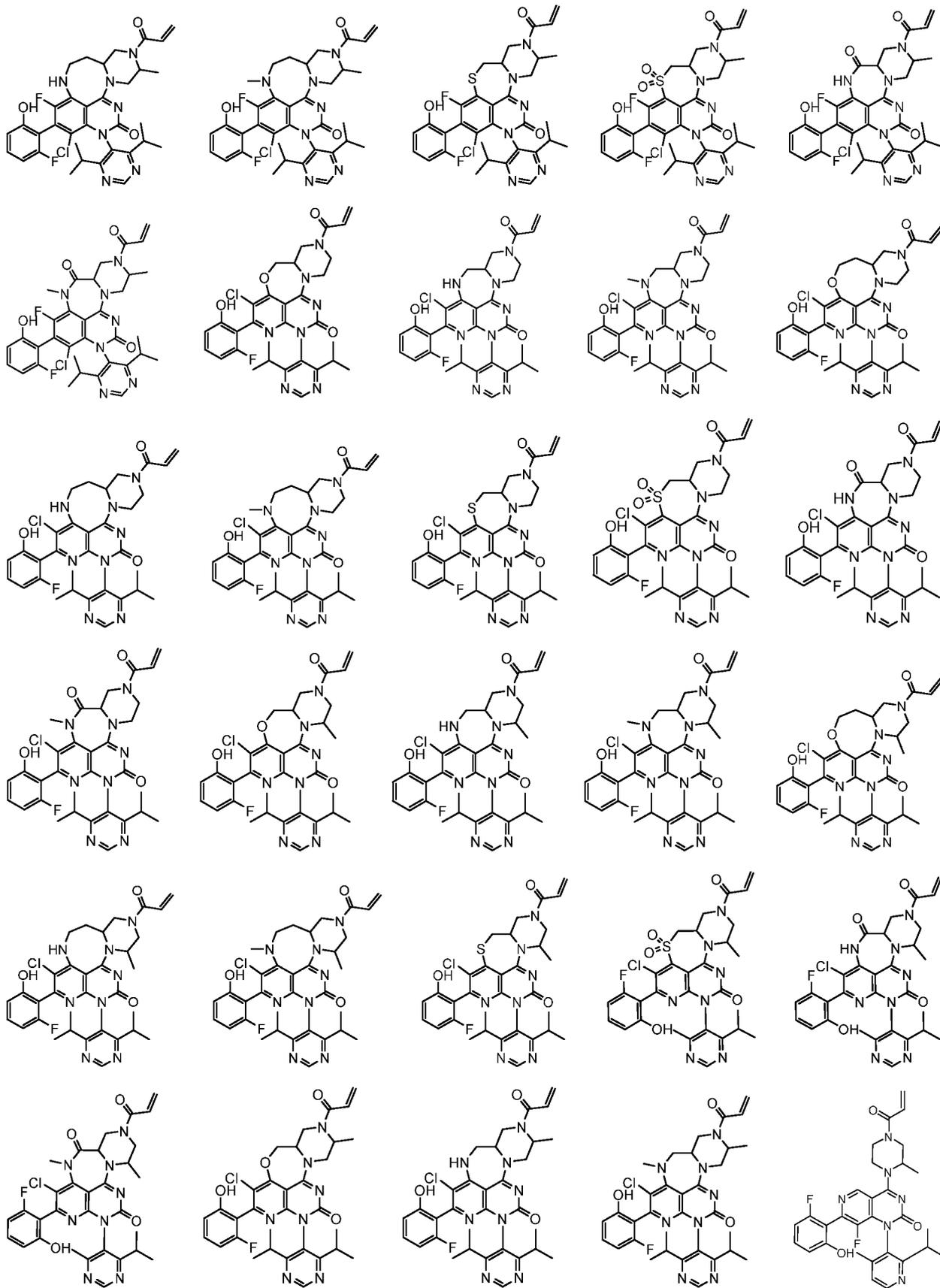


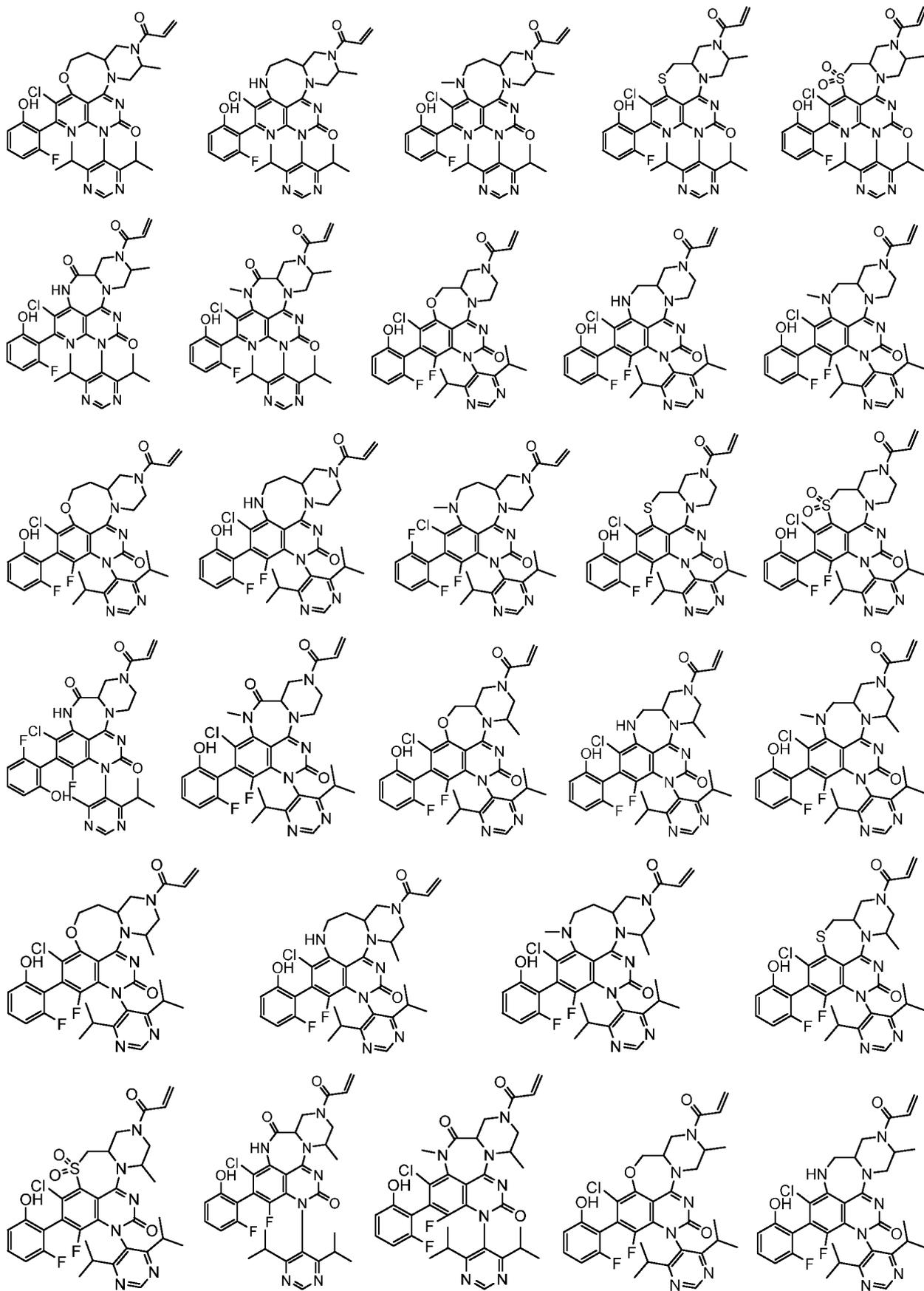


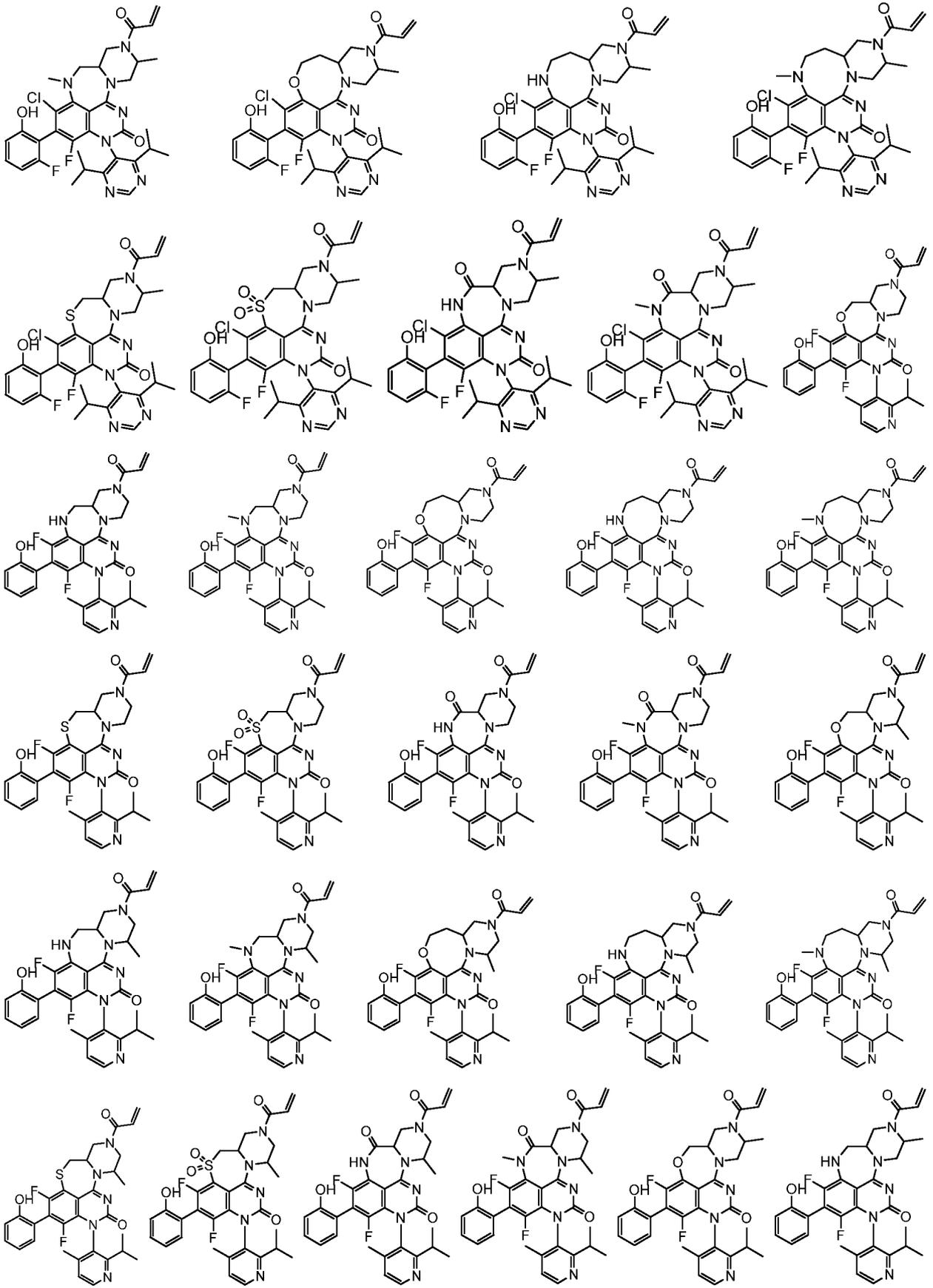


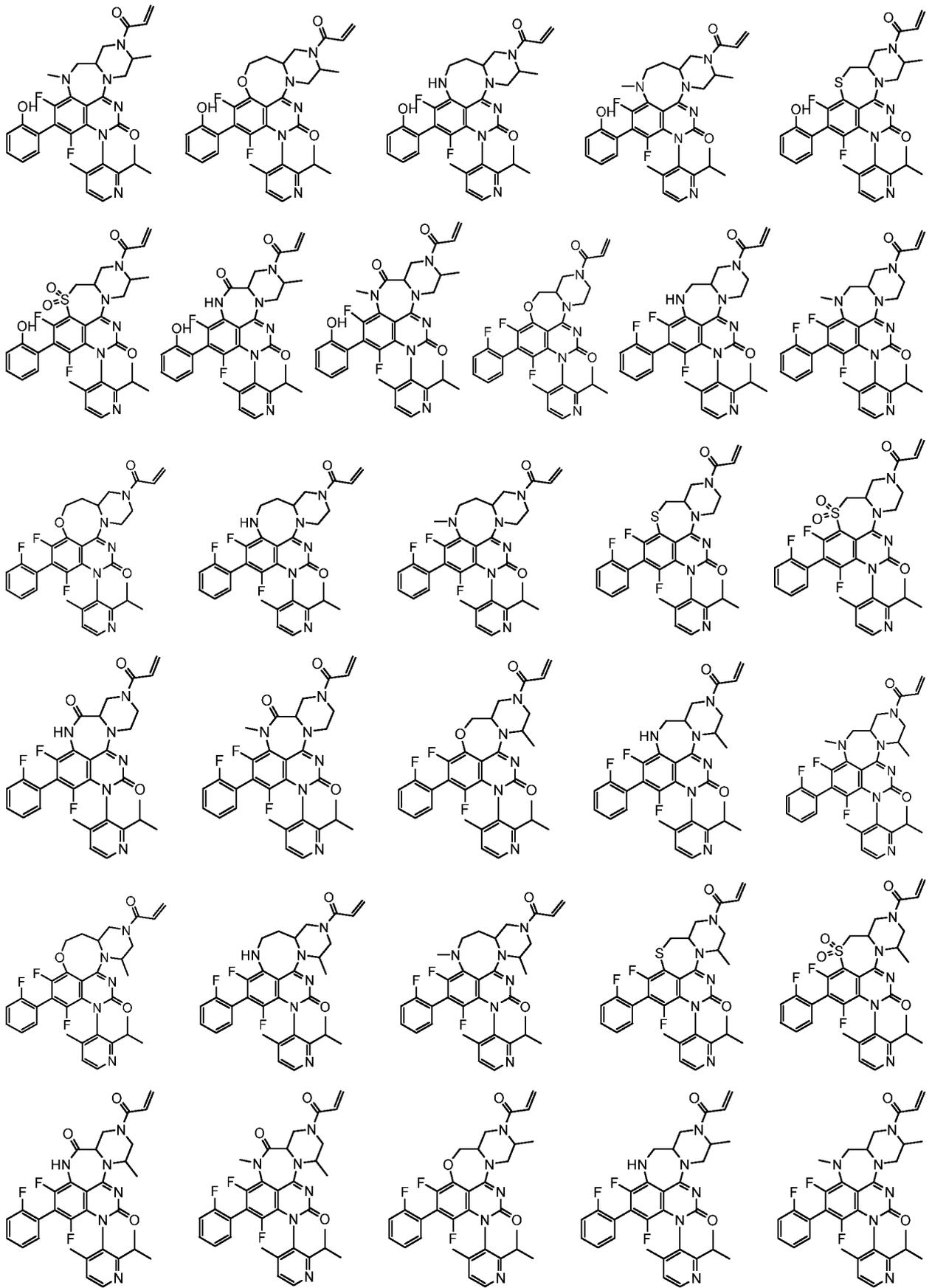


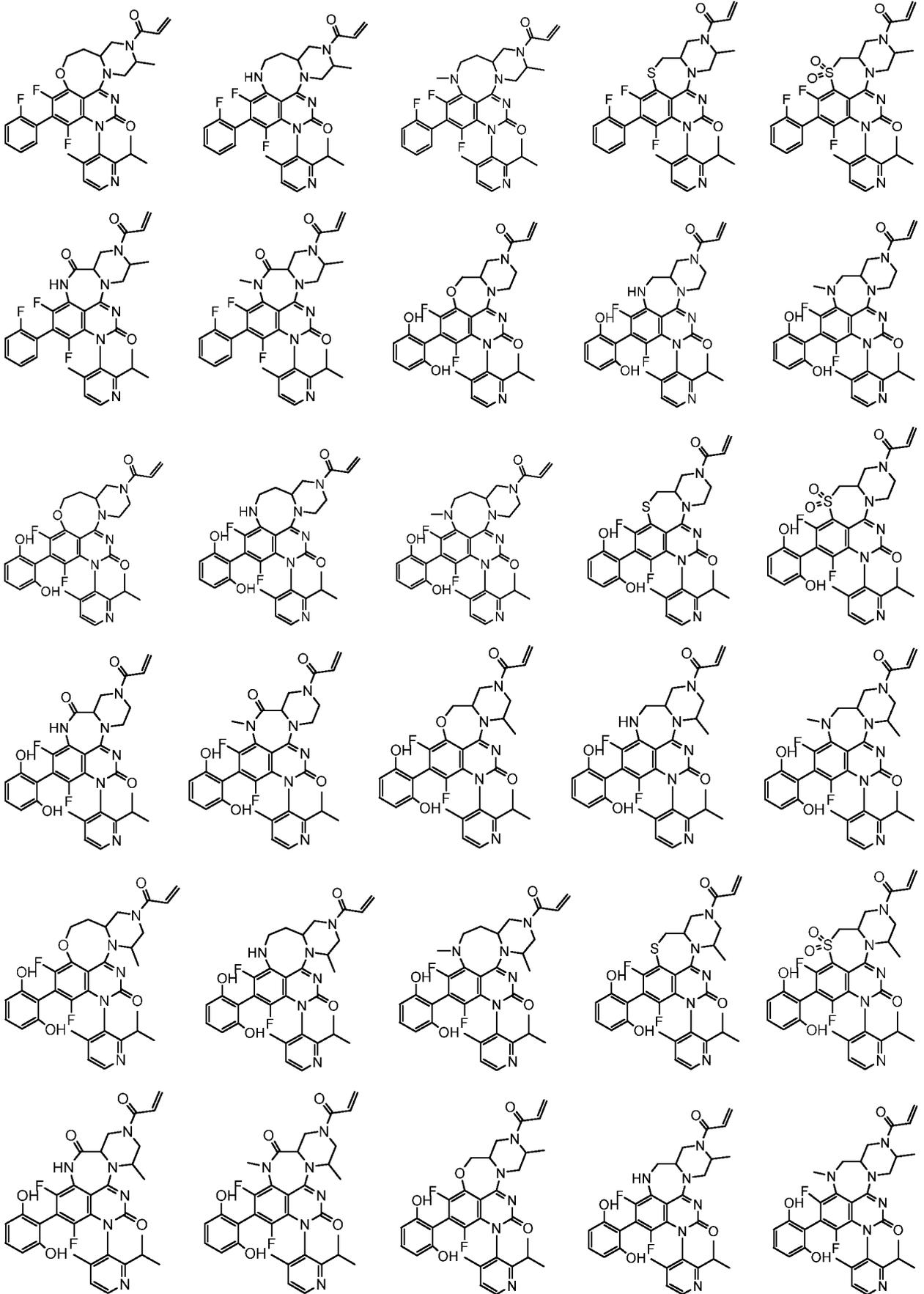


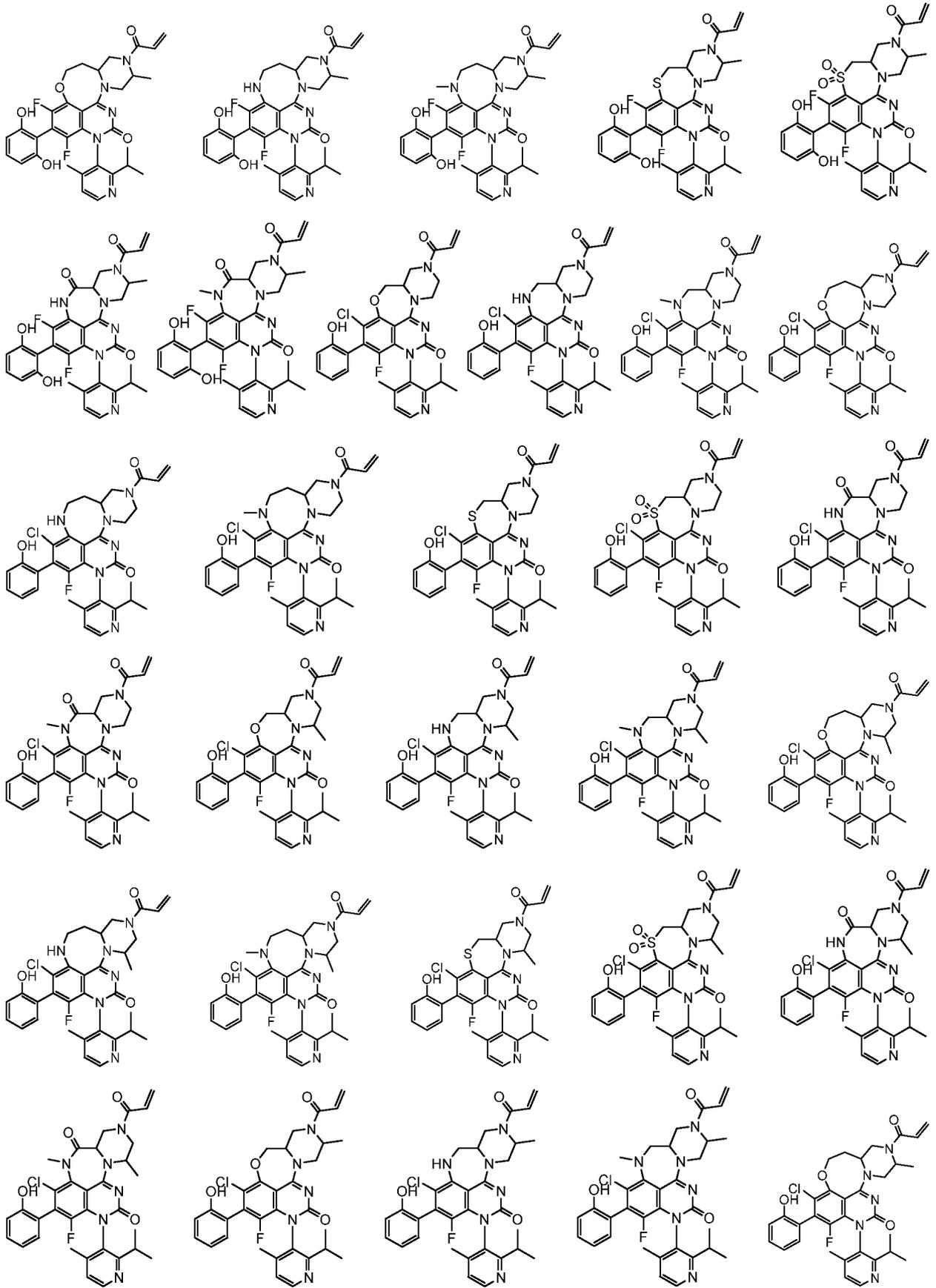


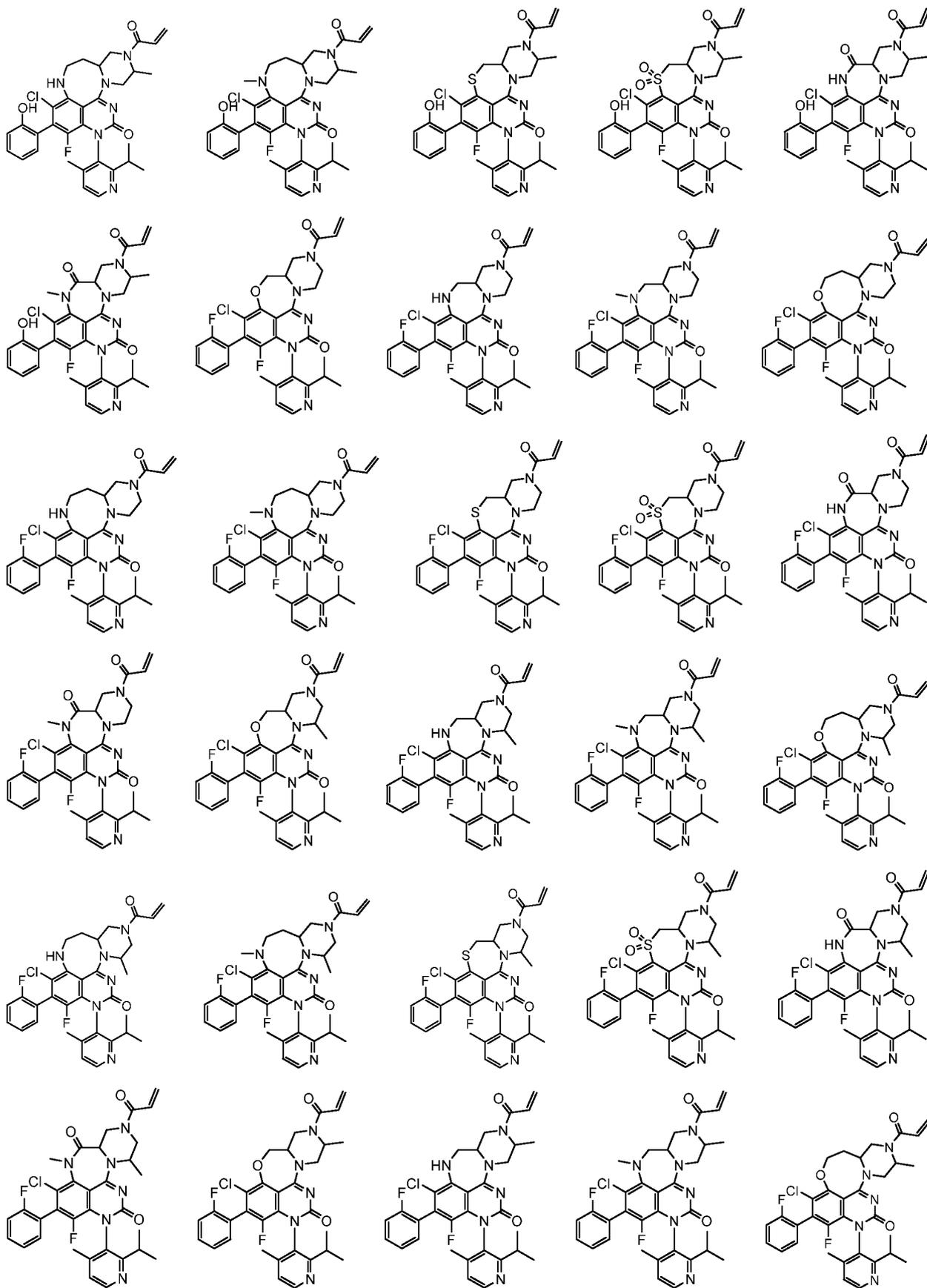


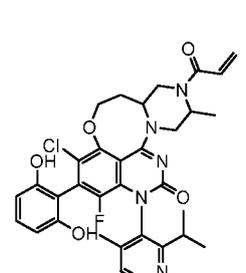
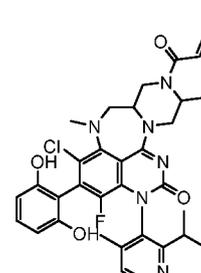
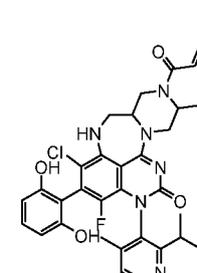
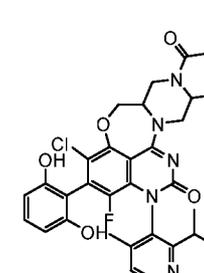
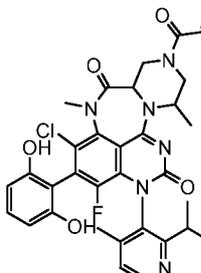
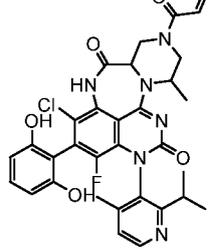
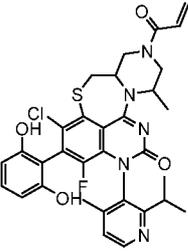
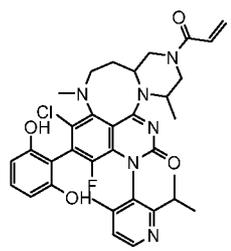
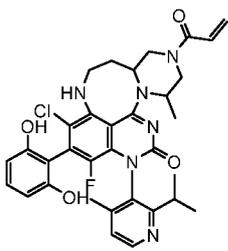
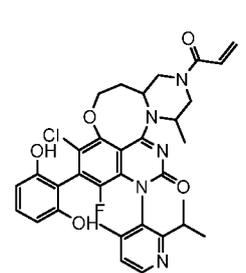
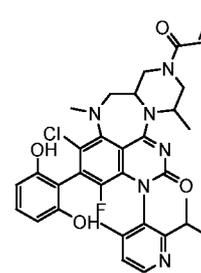
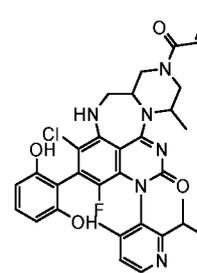
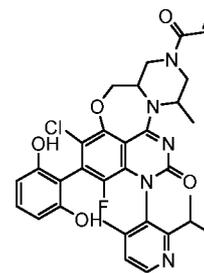
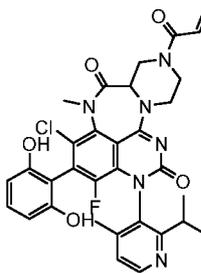
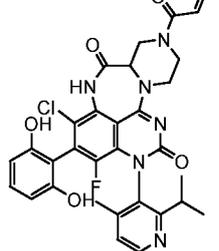
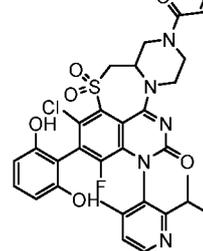
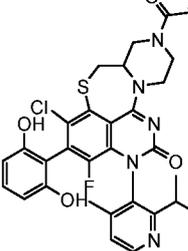
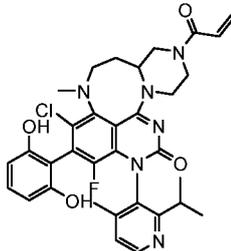
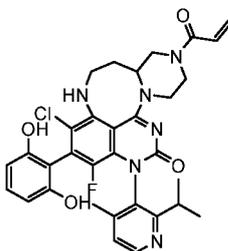
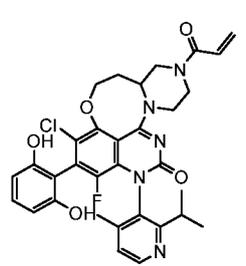
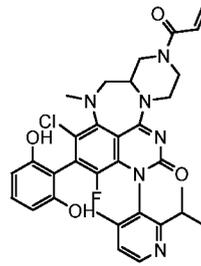
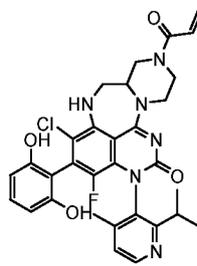
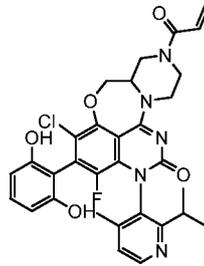
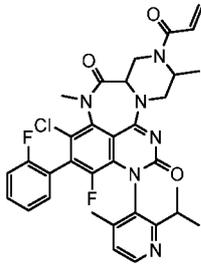
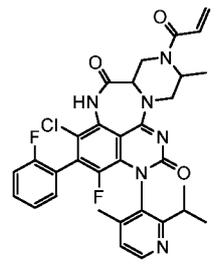
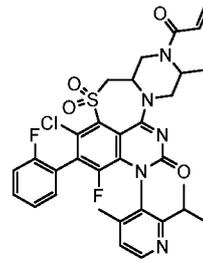
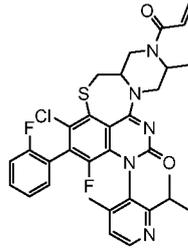
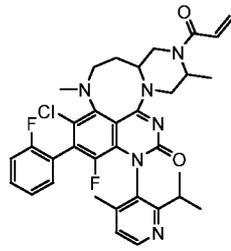
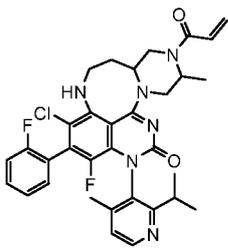


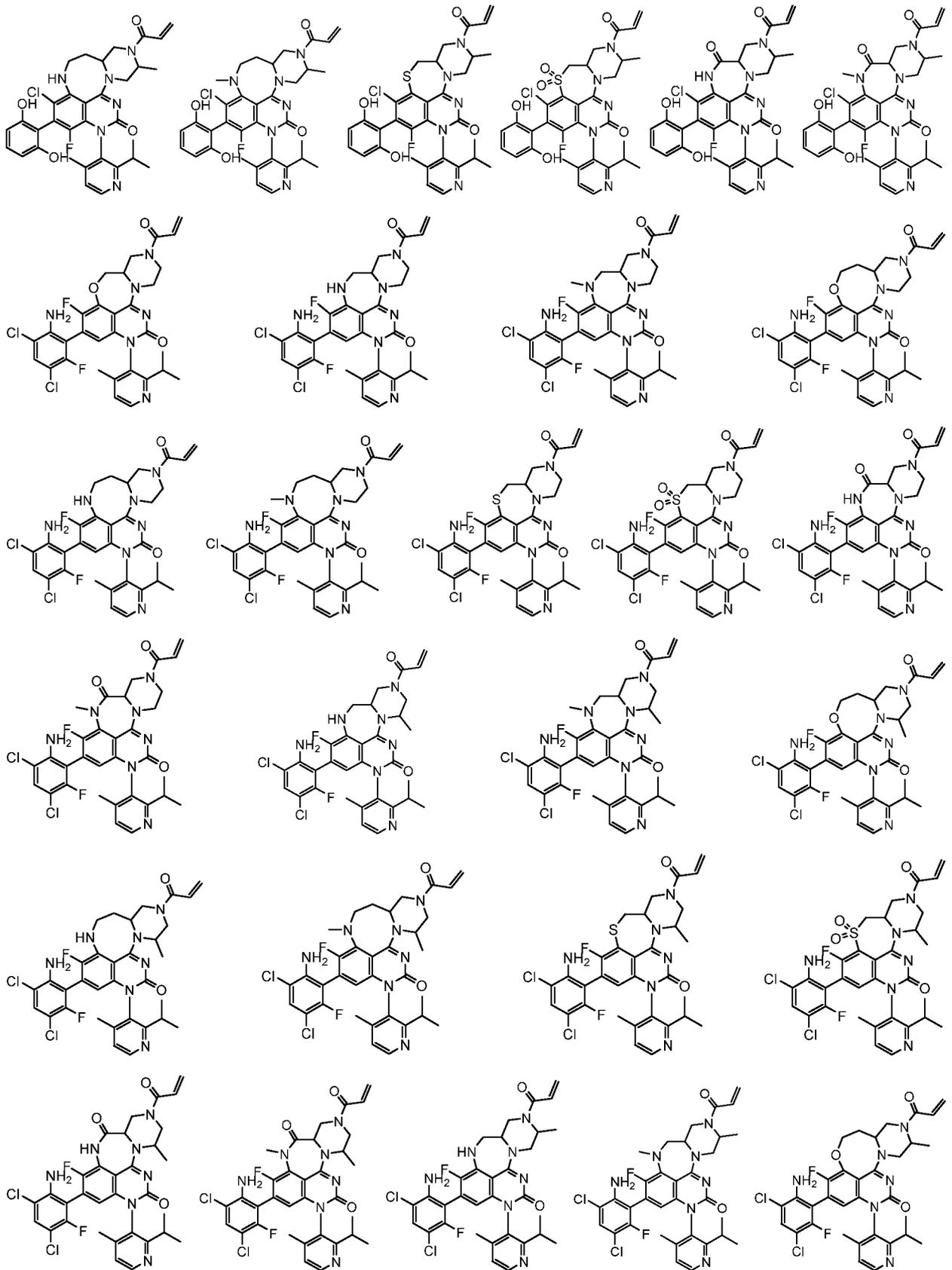


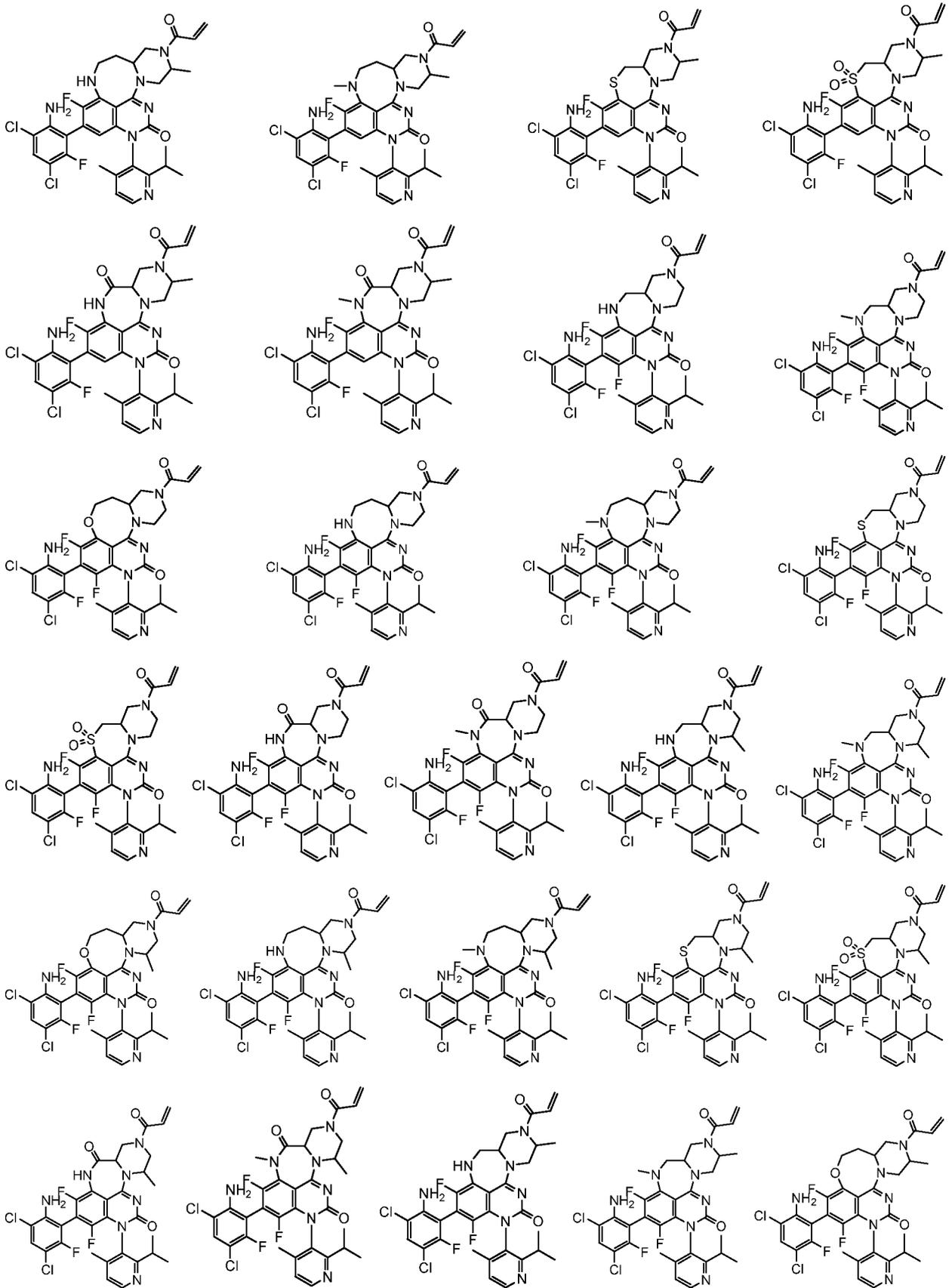


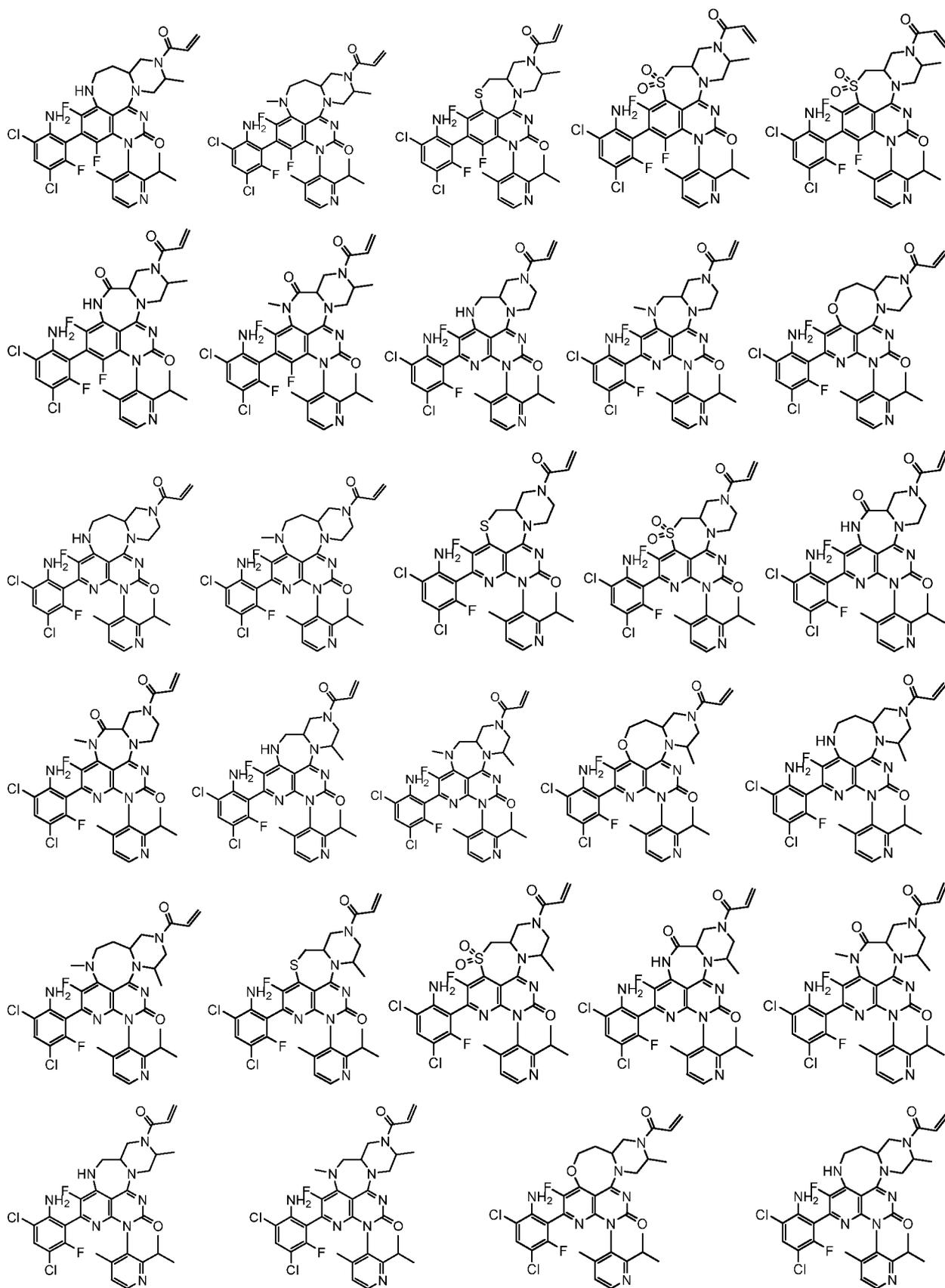


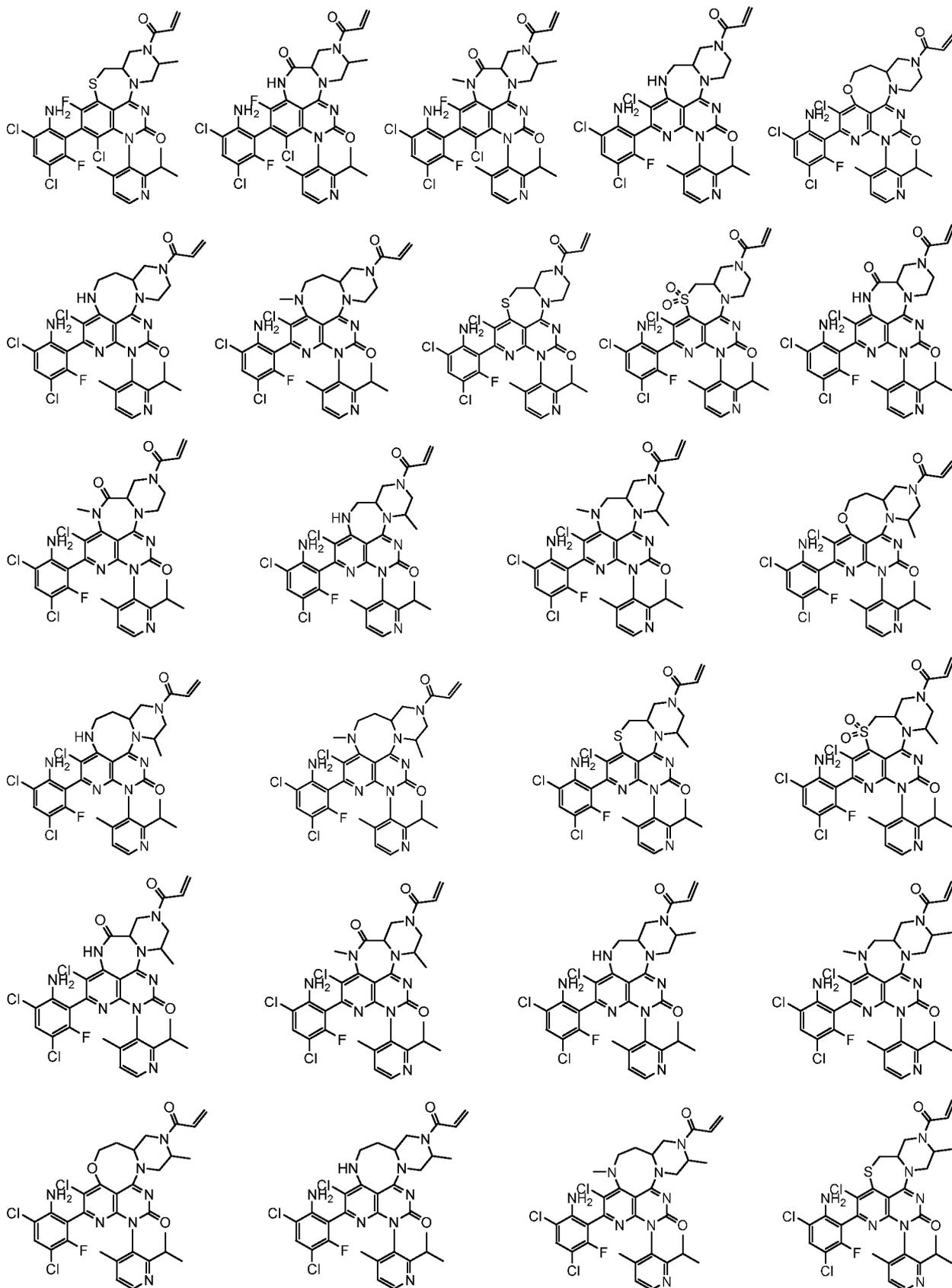


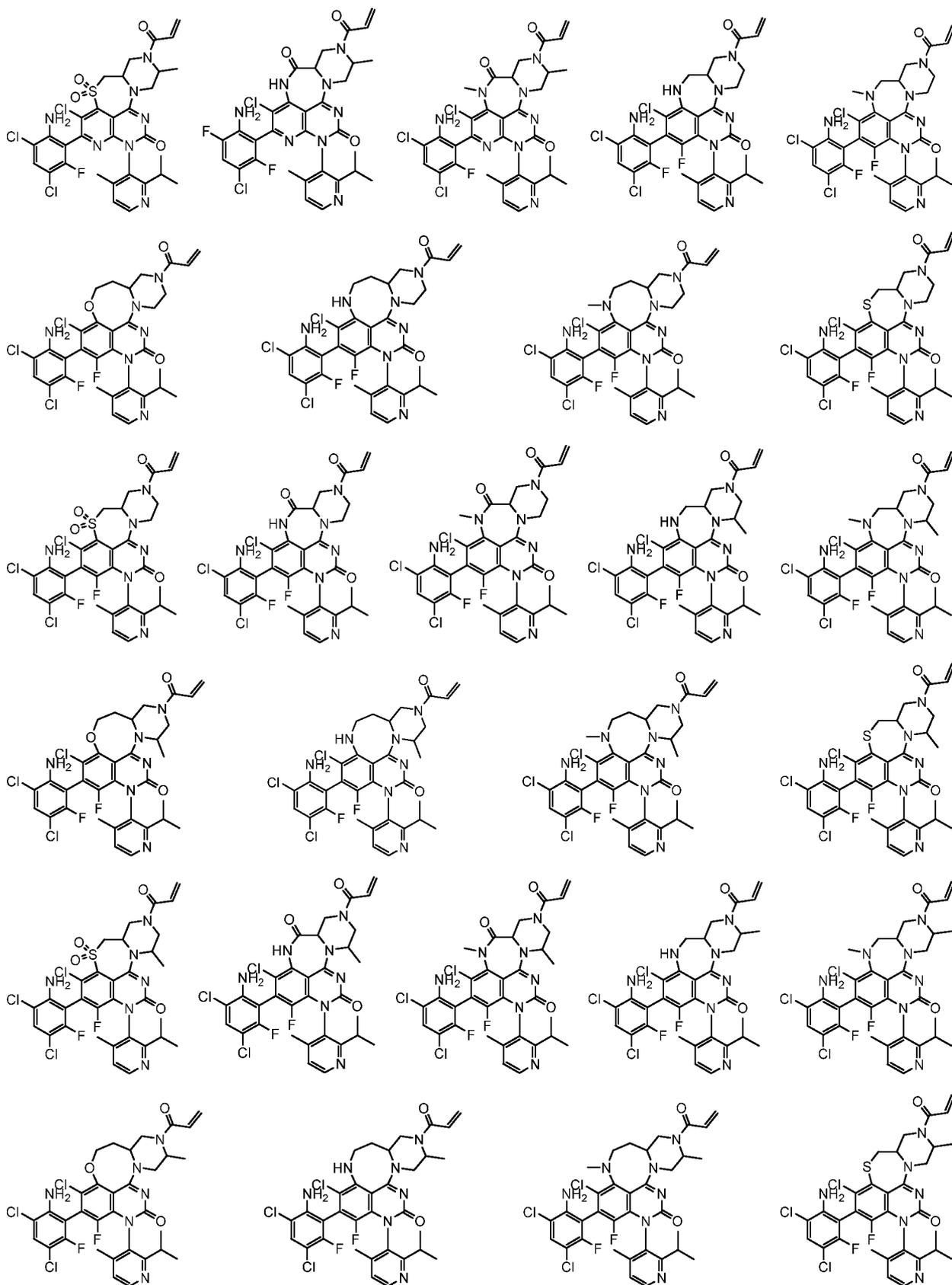


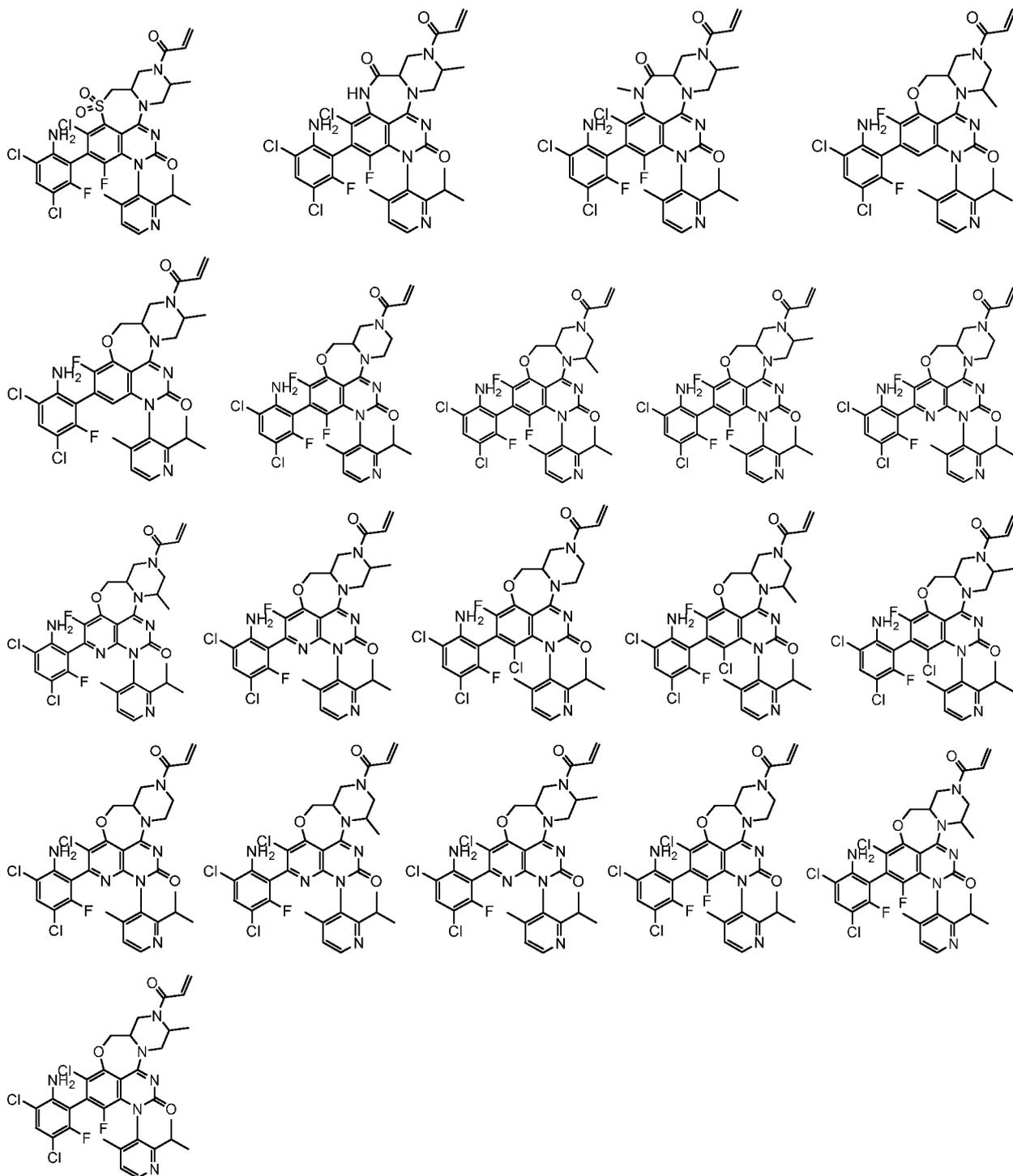


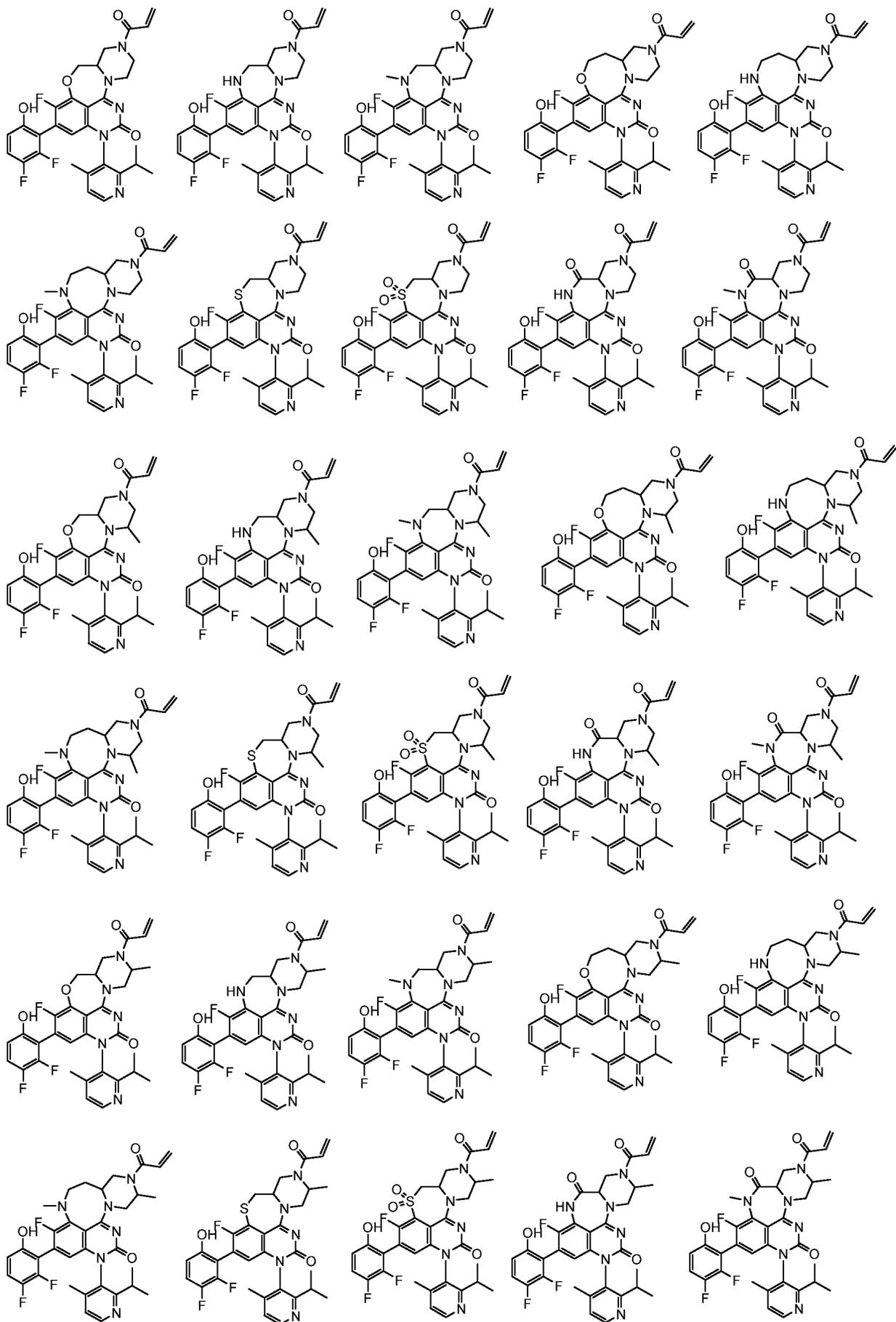


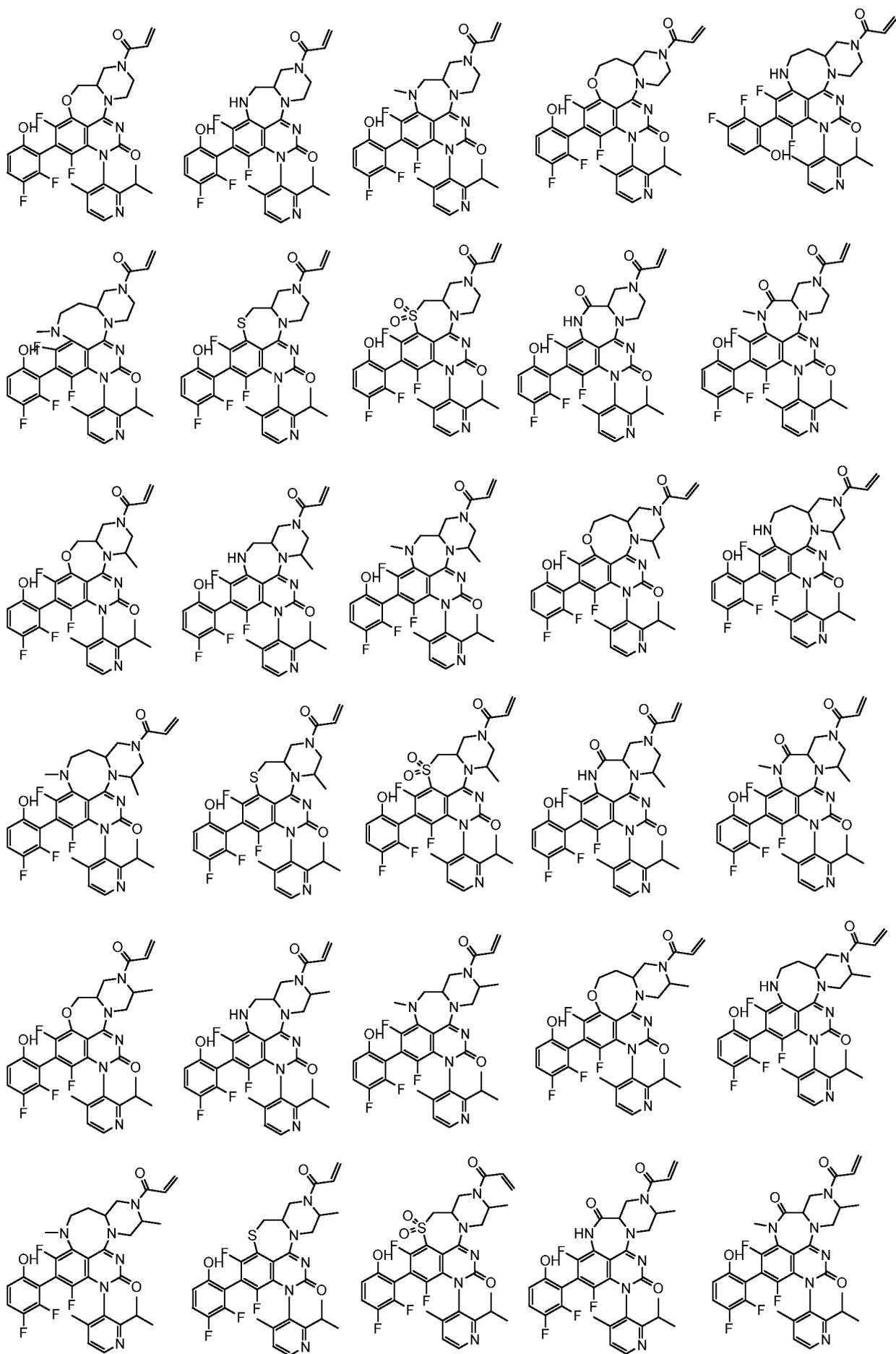


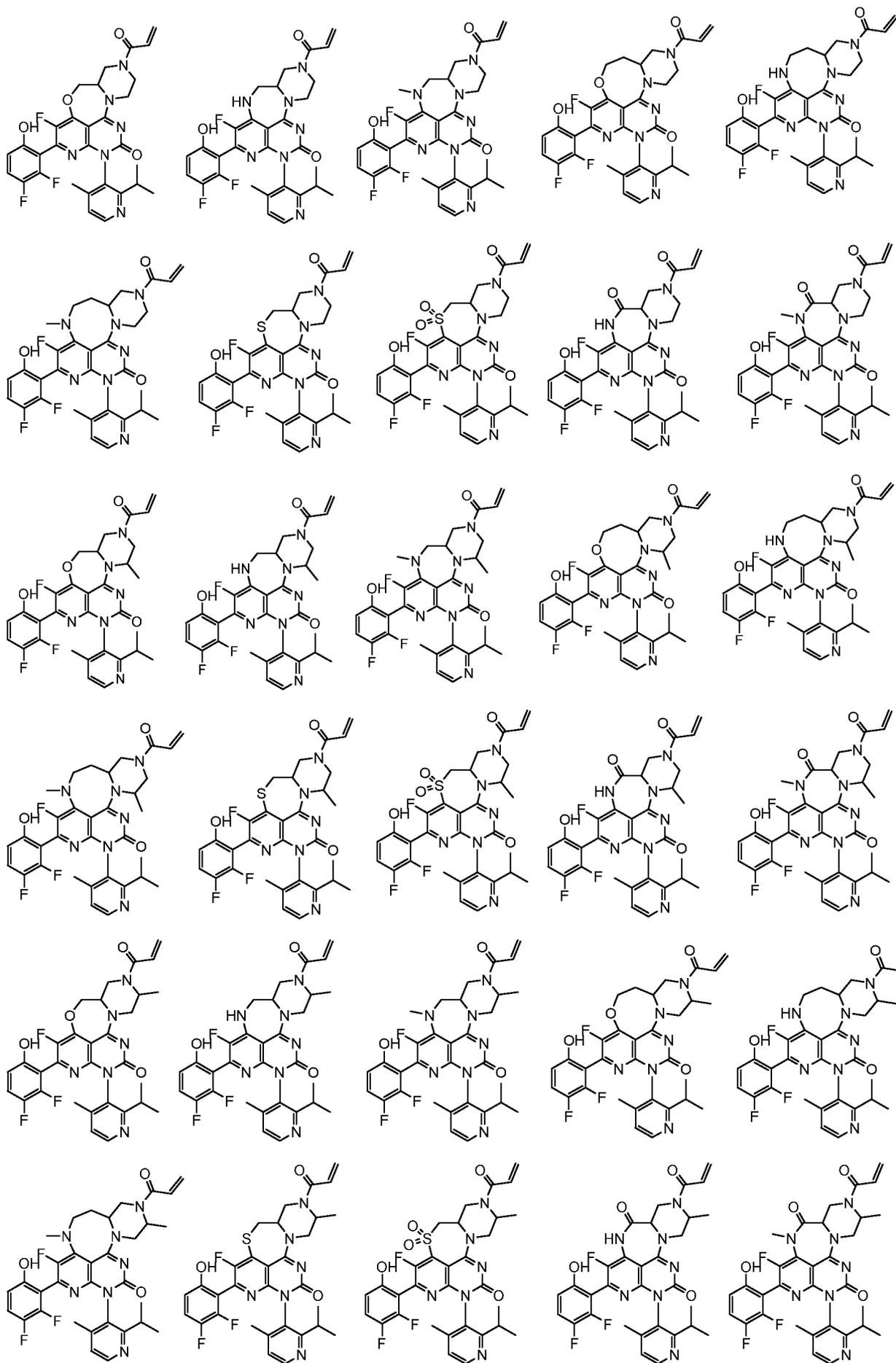


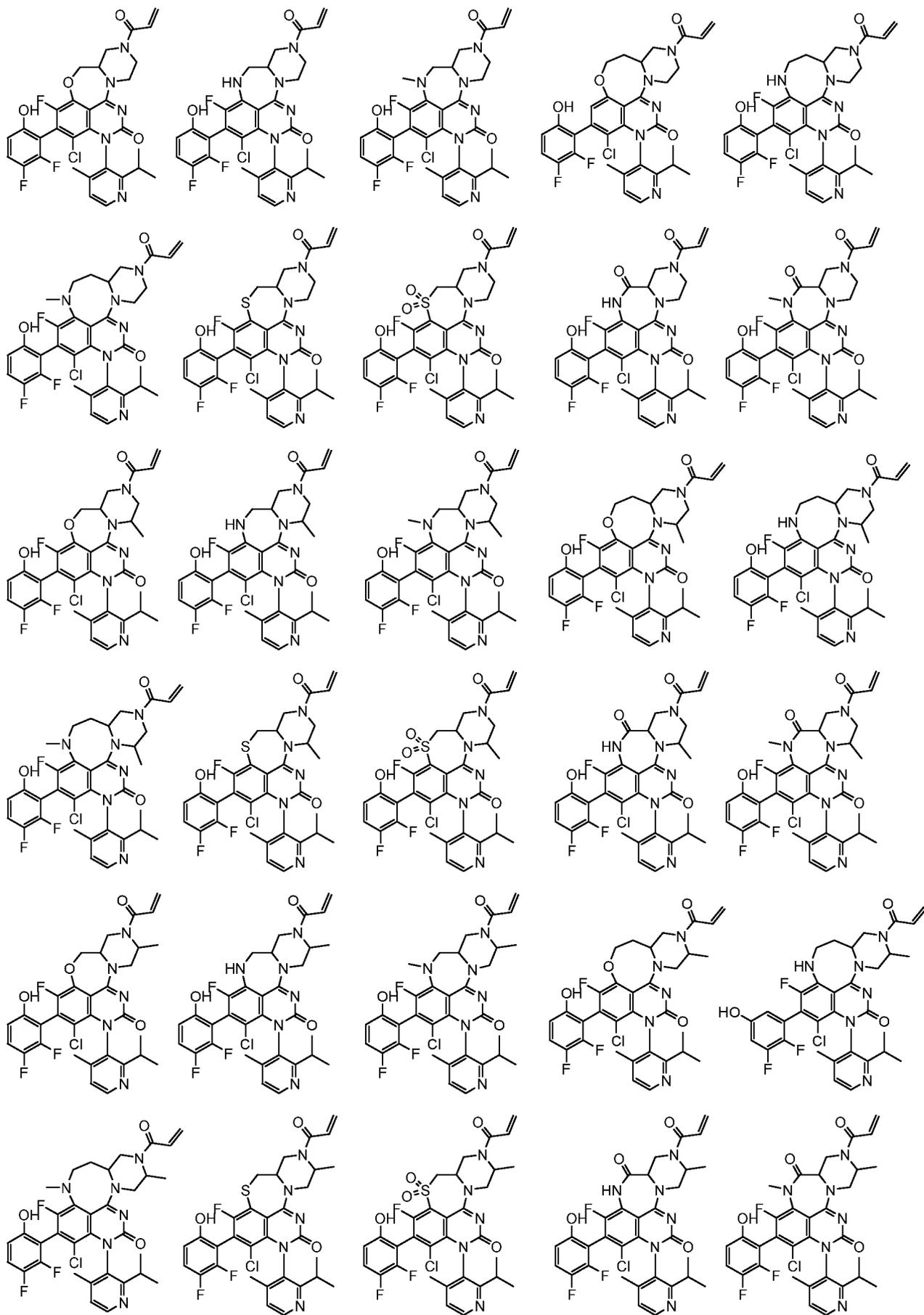


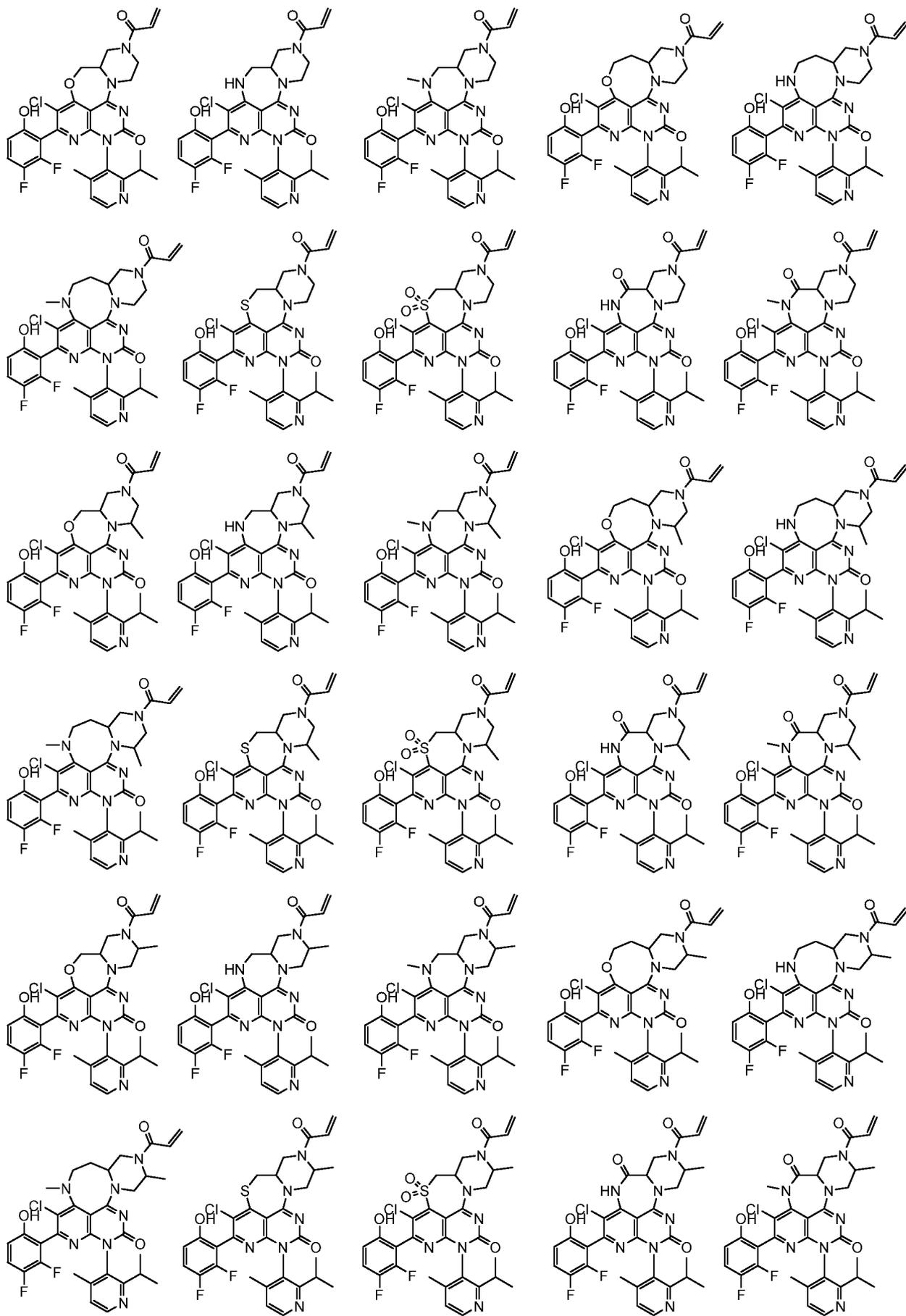


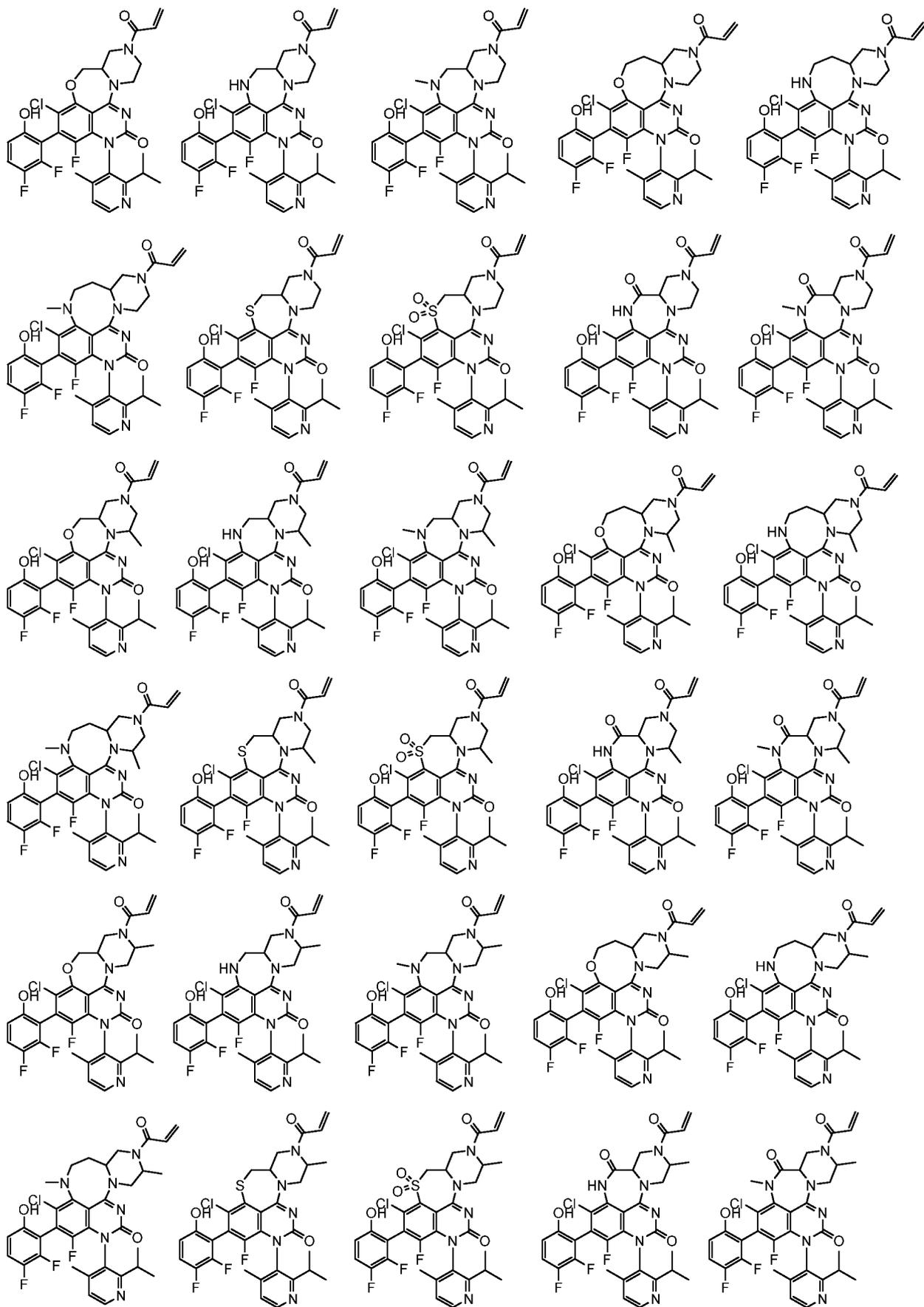


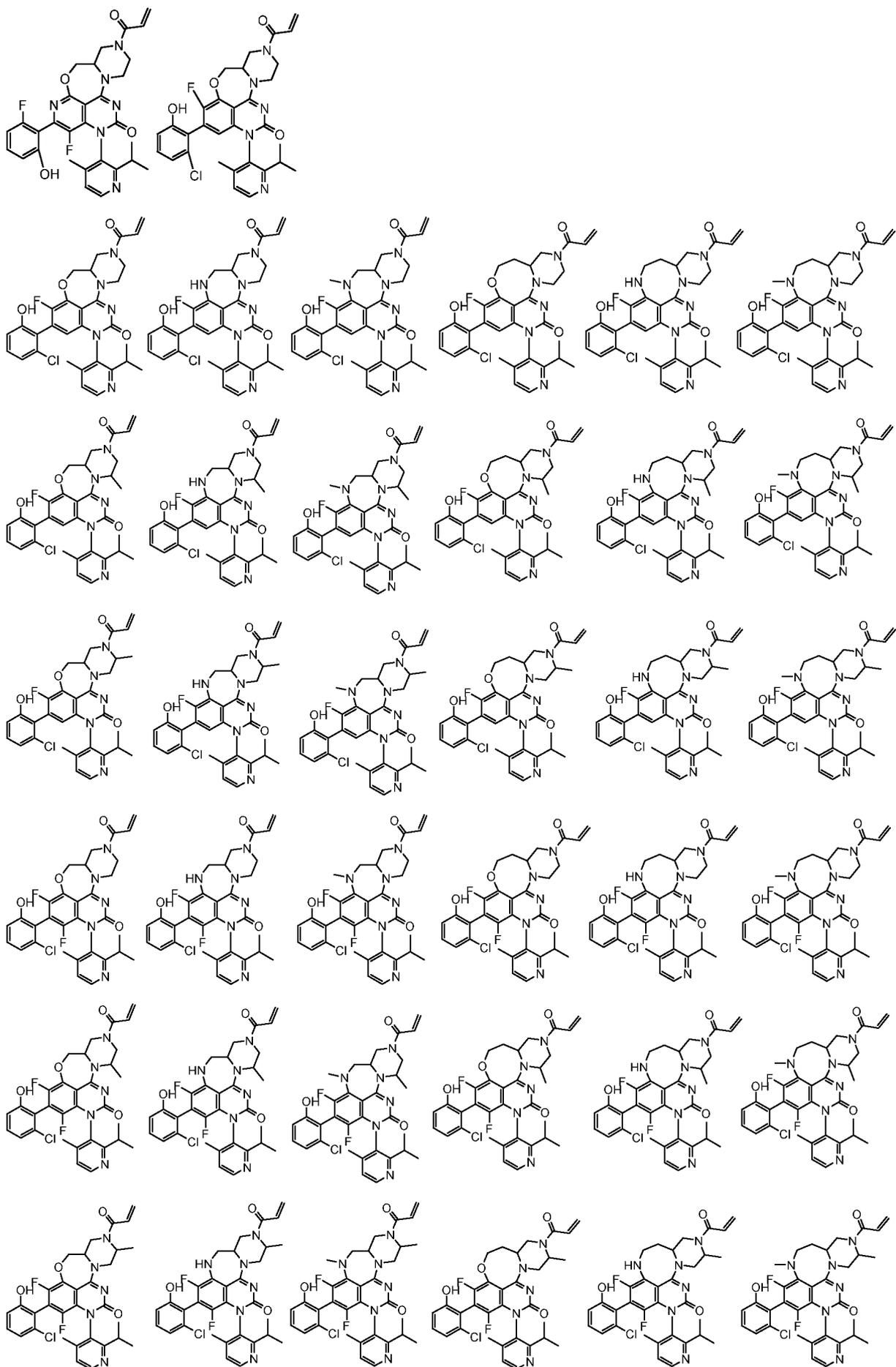


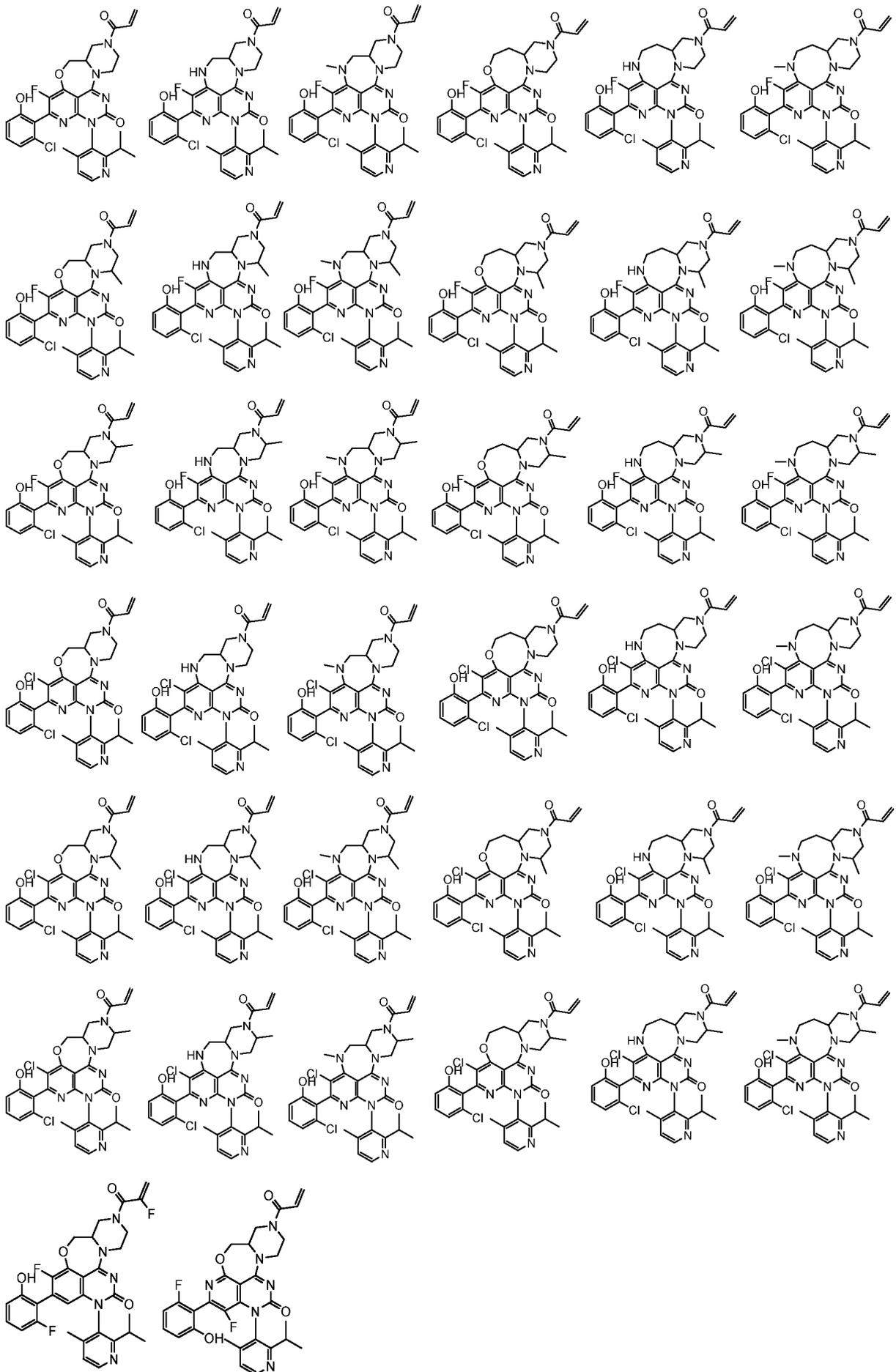


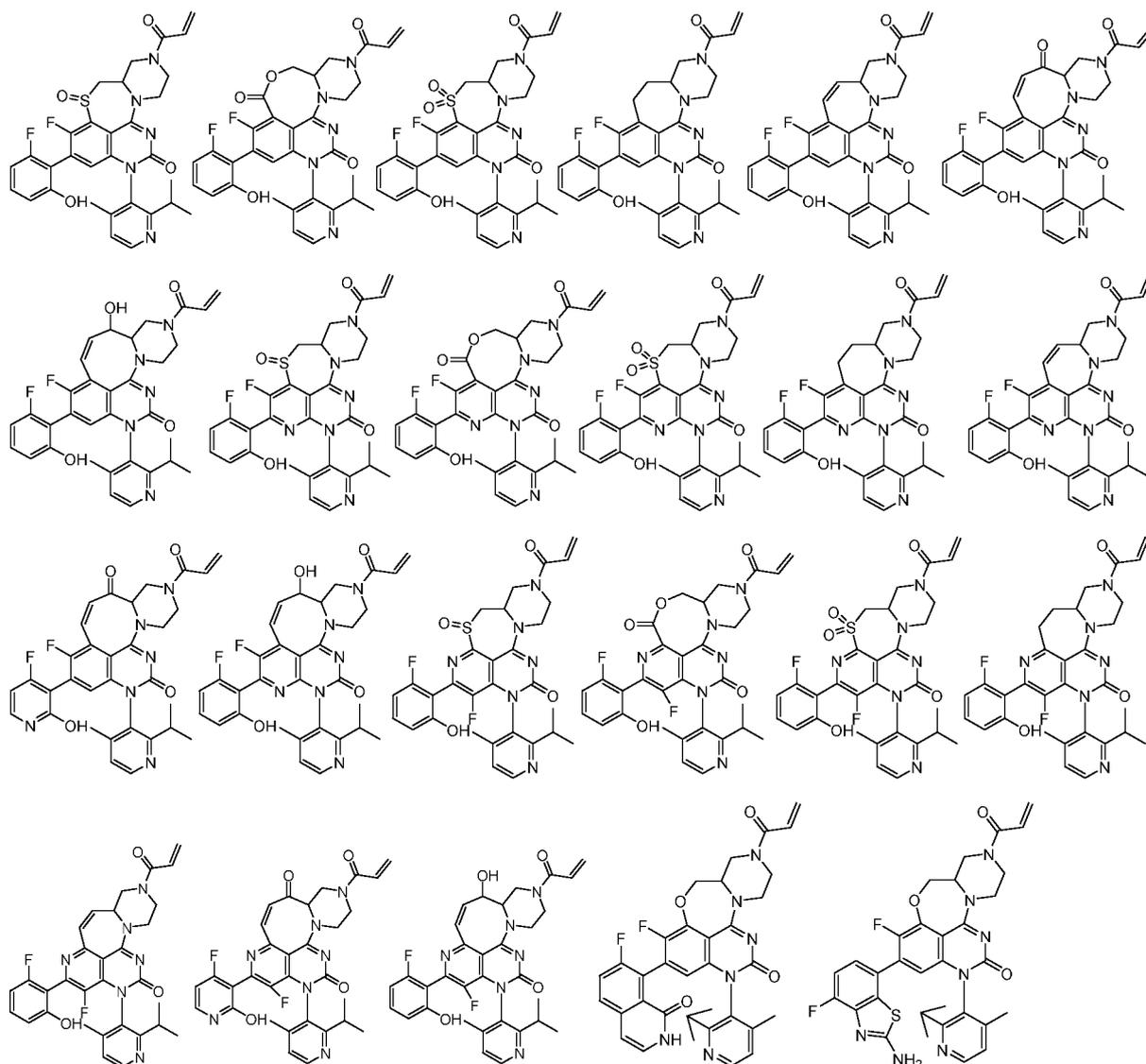












22. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–21, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–21 или фармацевтическая композиция по п. 22 для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения KRAS-G12C-опосредованных заболеваний.

24. Применение по п. 23, где KRAS-G12C-опосредованное заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легких, колоректального рака и рака поджелудочной железы.