

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290578** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.06.06

(22) Дата подачи заявки
2020.08.14

(51) Int. Cl. *C07D 401/06* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ АЛКИНИЛХИНАЗОЛИНА**

(31) **62/887,392; 63/065,028**

(32) **2019.08.15; 2020.08.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/046425**

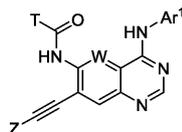
(87) **WO 2021/030711 2021.02.18**

(71) Заявитель:
**БЛЭК ДАЙАМОНД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Лукас Мэтью Си., Падила Фернандо
(US), Флор Александер, Ариста Лука
(CH), Бак Элизабет (US)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I')



и их фармацевтически приемлемым солям и стереоизомерам. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к композициям, содержащим указанные соединения, и к способам их применения для предупреждения или лечения патологического роста клеток у млекопитающих, особенно у людей.

A1

202290578

202290578

A1

СОЕДИНЕНИЯ АЛКИНИЛХИНАЗОЛИНА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по заявке на патент США № 63/065028, поданной 13 августа 2020 года, и 62/887392, поданной 15 августа 2019 года, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

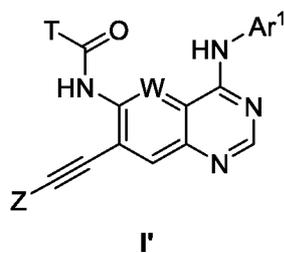
[2] Настоящее изобретение относится к новым соединениям в качестве ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (РТК), в частности онкогенных мутантов рецепторов ErbB. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к композициям, содержащим указанные соединения, и к способам их применения для предупреждения или лечения патологического роста клеток у млекопитающих, особенно у людей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Мутации, влияющие либо на внутриклеточный каталитический домен, либо на внеклеточный лигандсвязывающий домен рецептора ErbB, могут продуцировать онкогенную активность (семейство белков ErbB состоит из 4 членов, включая ErbB-1, также называемый рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), и Erb-2, также называемый HER2 у человека). Ингибиторы ErbB являются известным средством лечения ряда видов рака. Однако не каждый пациент удовлетворительно реагирует на такое лечение. Таким образом, в данной области техники существует давно назревшая потребность в новых видах терапии, которые способны удовлетворить переменную восприимчивость онкологических пациентов к известным видам терапии. В настоящем изобретении предложены композиции и способы предупреждения или лечения рака у пациентов с указанными онкогенными мутациями без переменной восприимчивости, наблюдаемой при лечении пациентов, имеющих указанные мутантные варианты ErbB, с применением существующих стандартов лечения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za};

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta};

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

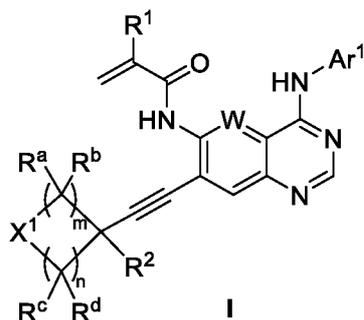
Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al};

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{A1a}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1a} , и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1b} ; и

каждый R^{A1b} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂.

[5] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы I



где

W представляет собой CH или N, предпочтительно CH;

X^1 представляет собой -O-, -S- или -NR³-;

R^a , R^b независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с X^1 , если X^1 представляет собой NR³, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R^2 ;

R^c , R^d независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, или представляет собой -(CH₂)_q-, который образует кольцо с R^3 или с одним из R^a ;

R^3 представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R^2 ;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2; и

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидрокси- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амино, амино- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арила, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила.

[6] В некоторых вариантах реализации, если X^1 представляет собой $-NR^3-$, то R^2 не является водородом.

[7] В некоторых вариантах реализации, если X^1 представляет собой $-NR^3-$, то R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 или с одним из R^a .

[8] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^3-$, и R^2 не является водородом.

[9] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^3-$, и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 или с одним из R^a .

[10] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^3 или O, и при этом R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил или н-бутил-.

[11] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

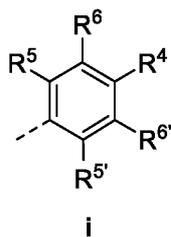
[12] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил или н-бутил-, предпочтительно метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[13] В некоторых вариантах реализации, в которых один из R^a образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[14] В некоторых вариантах реализации, в которых один из R^a образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[15] В некоторых вариантах реализации, в которых один из R^2 образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[16] В некоторых вариантах реализации Ar^1 имеет формулу i, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, amino- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиамино-карбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил;

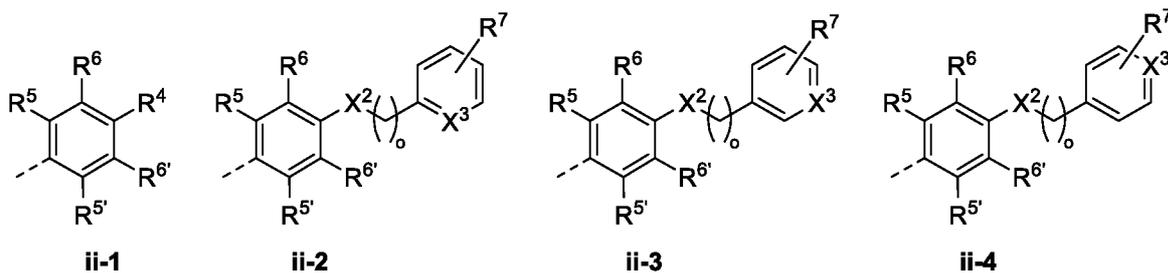
R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[17] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[18] В некоторых вариантах реализации R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[19] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[20] В некоторых вариантах реализации Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

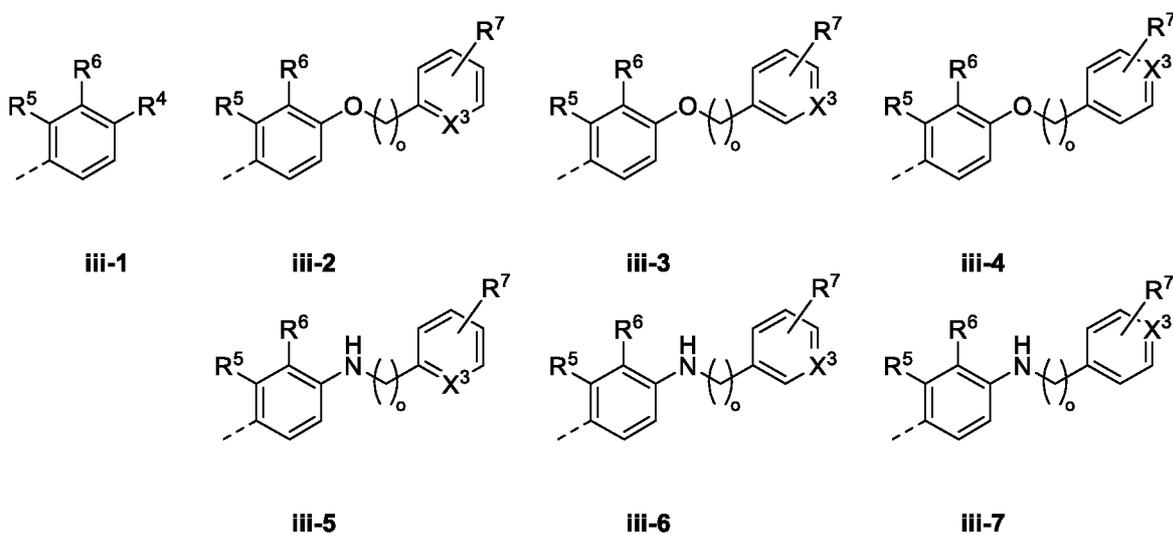
[21] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[22] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[23] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[24] В некоторых вариантах реализации R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[25] В некоторых вариантах реализации Ag^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

X^3 представляет собой CH или N;

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[26] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

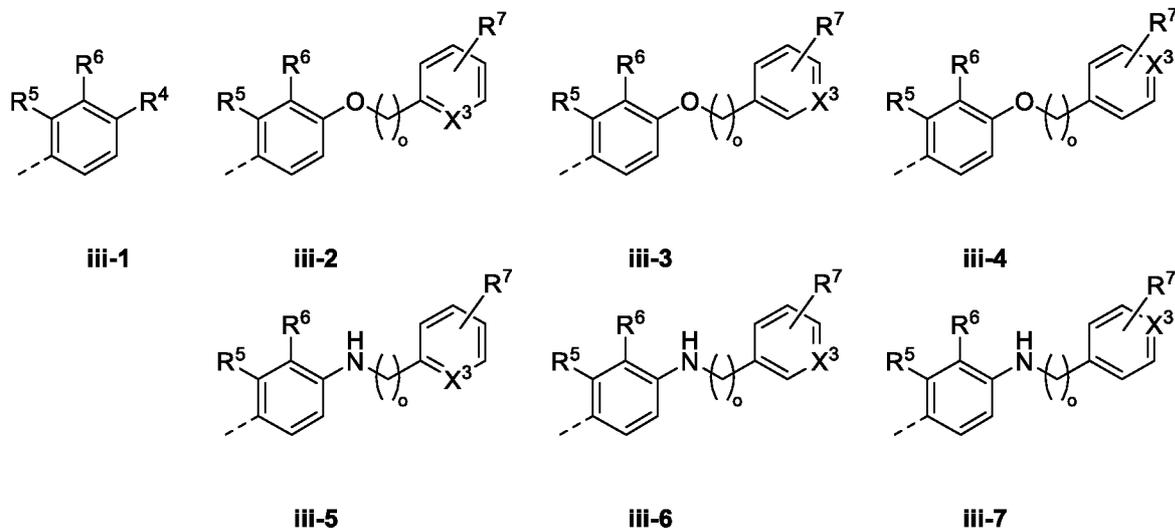
[27] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[28] В некоторых вариантах реализации R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[29] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2

представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[30] В некоторых вариантах реализации Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

X^3 представляет собой C или N, предпочтительно N;

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

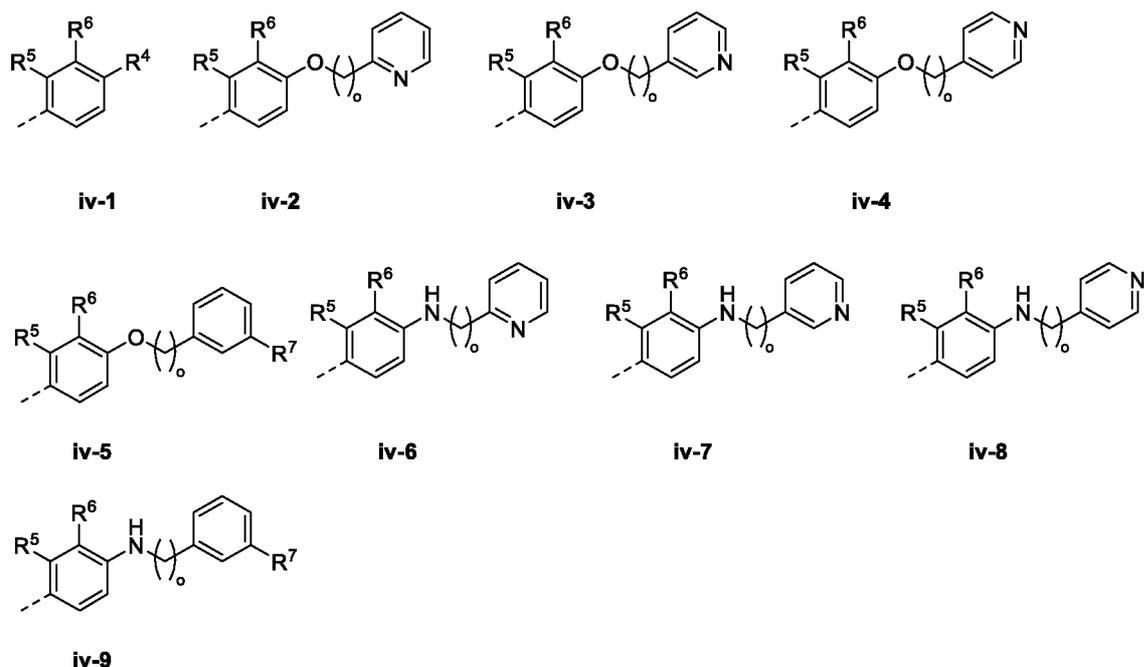
[31] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[32] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[33] В некоторых вариантах реализации R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[34] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[35] В некоторых вариантах реализации Ar^1 имеет формулу iv-1, iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

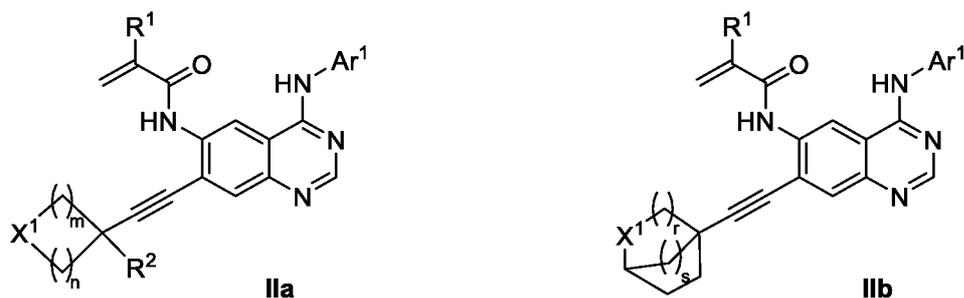
[36] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[37] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[38] В некоторых вариантах реализации R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[39] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой F.

[40] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы IIa или IIb



где

X^1 представляет собой $-O-$ или $-NR^3-$;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно метил, или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 ;

R^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой $-(CH_2)_p-$, который образует кольцо с R^2 ;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2;

r равен 0 или 1;

s равен 1 или 2; и

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминаалкил- C_6 арила, C_{1-6} аминаалкил- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила.

[41] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[42] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

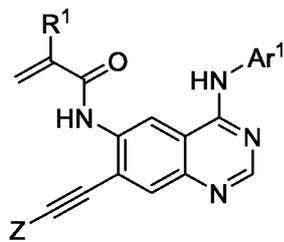
[43] В некоторых вариантах реализации, если X^1 представляет собой $-NR^3-$, то R^2 не является водородом.

[44] В некоторых вариантах реализации, если X^1 представляет собой $-NR^3-$, то R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 или с одним из R^a .

[45] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^3-$, и R^2 не является водородом.

[46] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^3-$, и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 или с одним из R^a .

[47] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы III



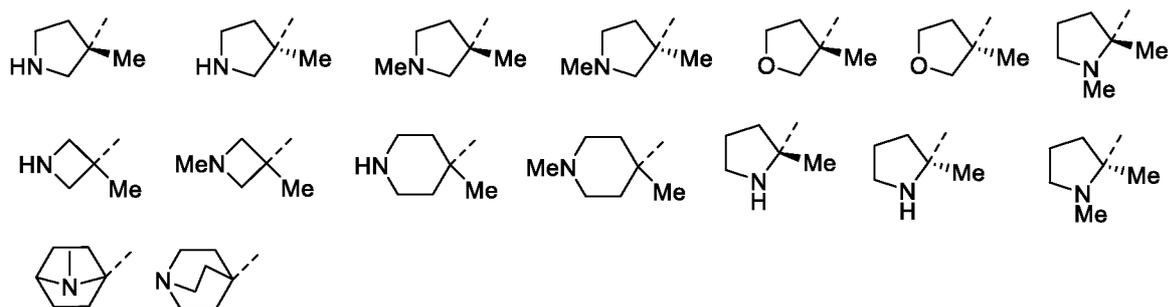
III

где

R^1 представляет собой H или F;

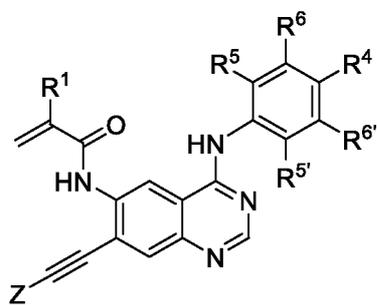
Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминал- C_6 арила, C_{1-6} аминал- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила или C_6 арила; и

Z выбран из



[48] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

[49] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы IV



IV

где

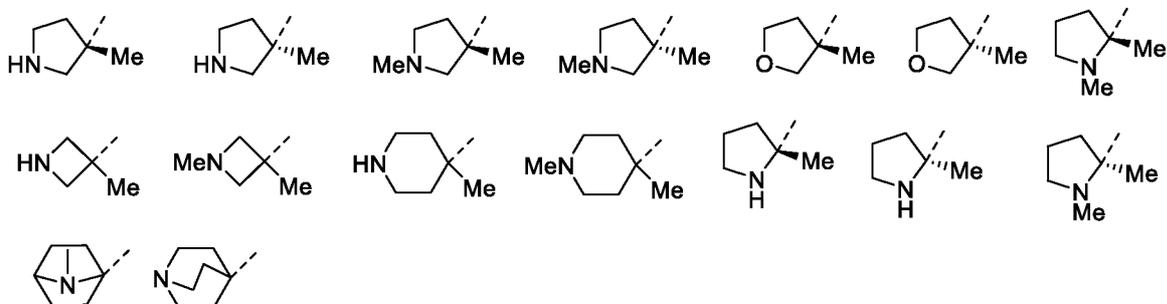
R^1 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6}

гетероарил, amino-C₁₋₄ алкил, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ аминоалкил-C₆ арил, C₁₋₆ аминоалкил-C₅₋₆ гетероарил, C₁₋₆ алкоксикарбонил, C₁₋₆ алкоксиамино-карбонил или C₆ арил;

R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'} независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃ или галоген, предпочтительно F или Cl; и

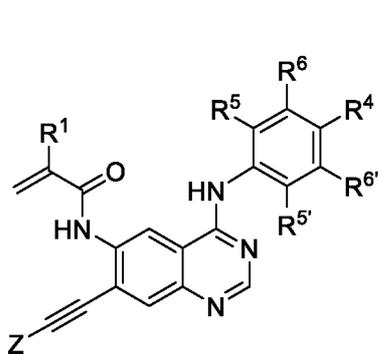
Z выбран из



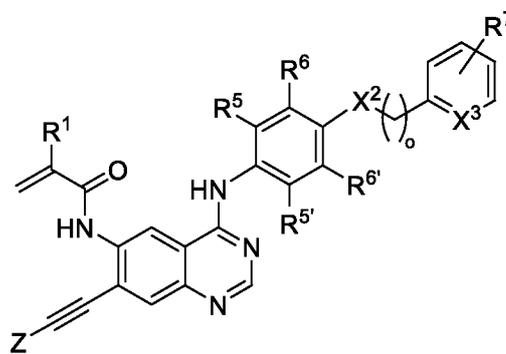
[50] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой F, и/или R⁶ представляет собой F или Cl.

[51] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой водород.

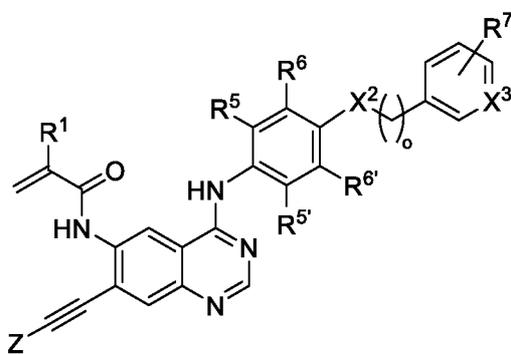
[52] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы V-1, V-2, V-3 или V-4



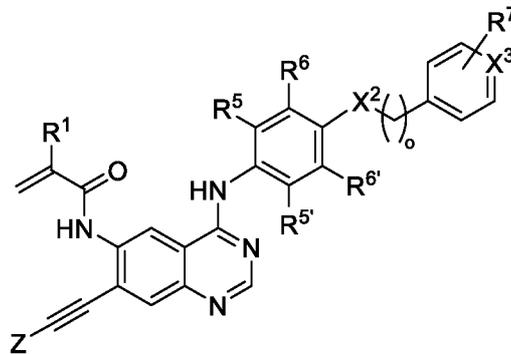
V-1



V-2



V-3



V-4

где

X² представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

R^1 представляет собой H или F;

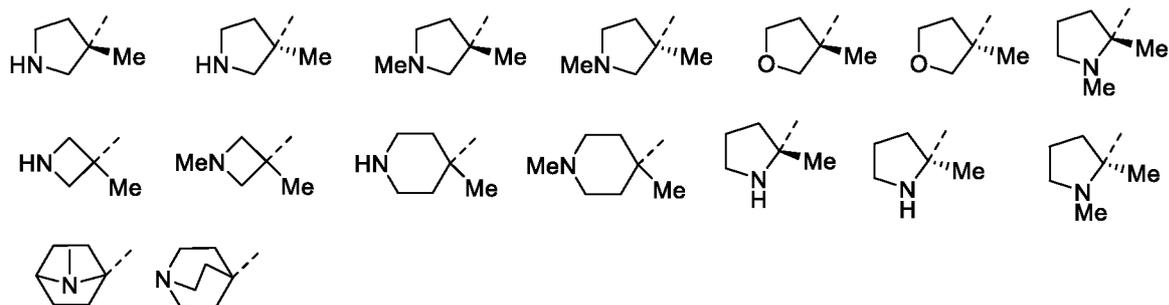
R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

o равен 0 или 1;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F; и

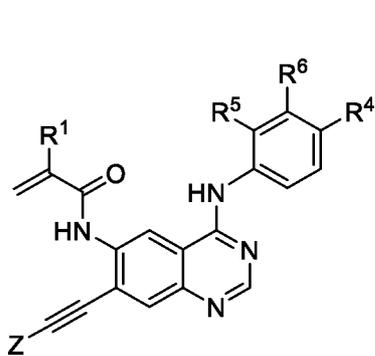
Z выбран из



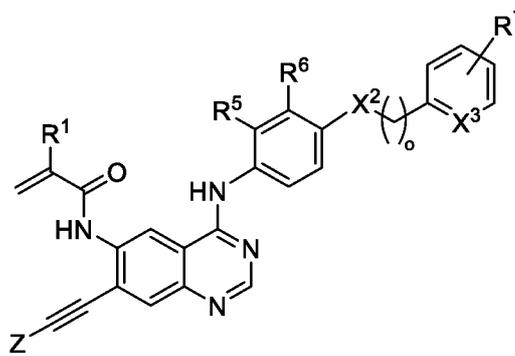
[53] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[54] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

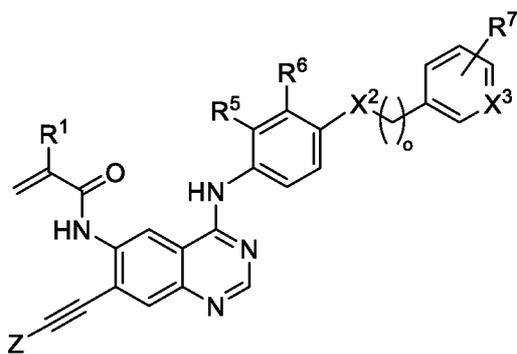
[55] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4



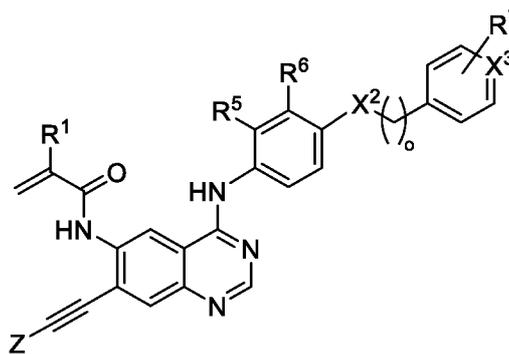
VI-1



VI-2



VI-3



VI-4

где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

R^1 представляет собой H или F;

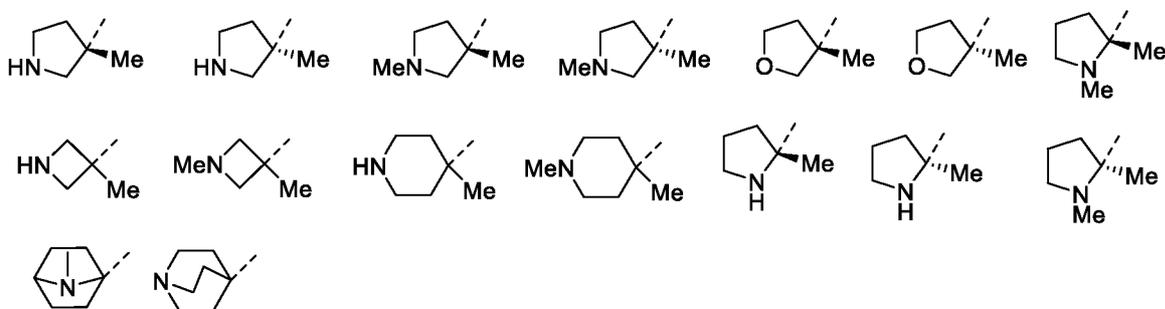
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F; и

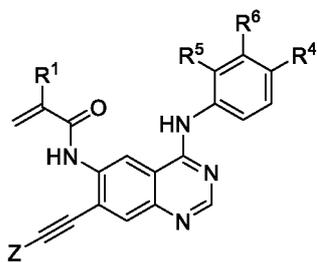
Z выбран из



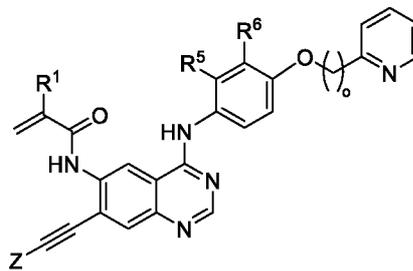
[56] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[57] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

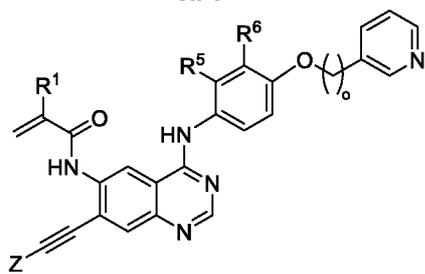
[58] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9



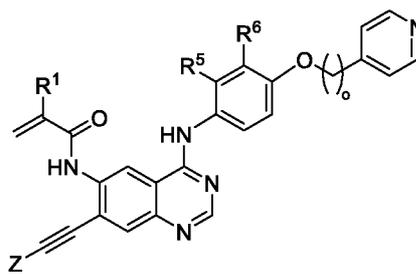
VII-1



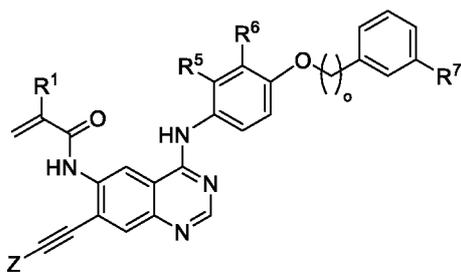
VII-2



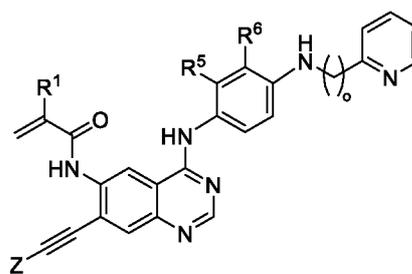
VII-3



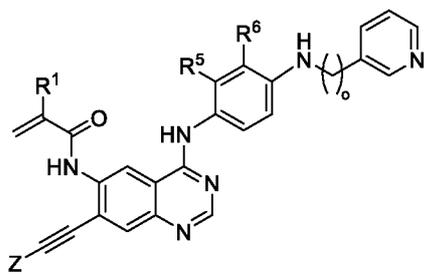
VII-4



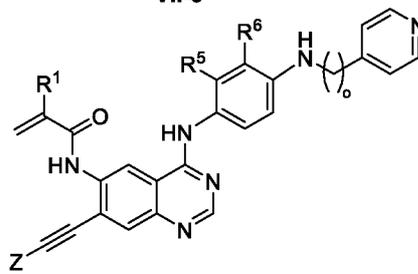
VII-5



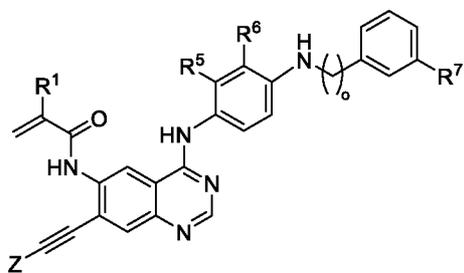
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

где

R^1 представляет собой H или F;

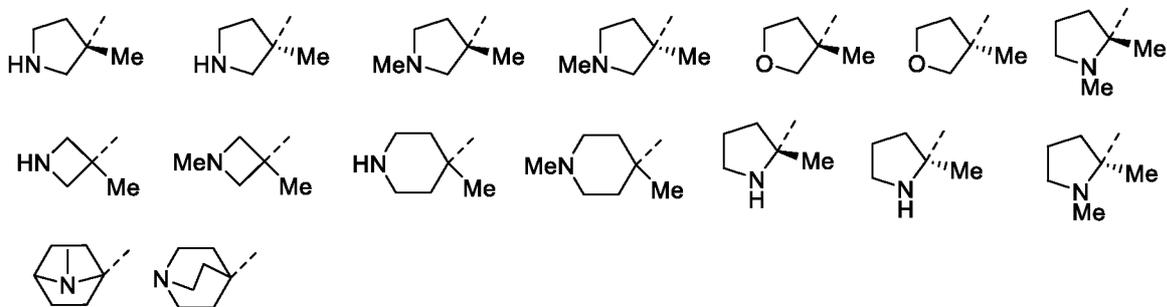
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[59] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[60] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой F.

[61] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

[62] В некоторых вариантах реализации композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[63] В некоторых вариантах реализации композиция содержит второй терапевтически активный агент.

[64] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

[65] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в данном документе.

[66] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

[67] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции,

описанной в данном документе.

[68] В некоторых аспектах настоящее описание относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[69] В некоторых аспектах настоящее описание относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для предупреждения или лечения рака.

[70] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[71] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для предупреждения или лечения рака.

[72] В некоторых аспектах настоящее описание относится к применению соединения, описанного в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[73] В некоторых аспектах настоящее описание относится к применению соединения, описанного в данном документе, для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения рака.

[74] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому.

[75] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения глиобластомы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе.

[76] В некоторых аспектах настоящее описание относится к соединению в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе, для применения для предупреждения или лечения глиобластомы.

[77] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения глиобластомы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе.

[78] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе, для применения для предупреждения или лечения глиобластомы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[79] Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным в качестве ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), в частности, онкогенных мутантов рецепторов ErbB. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения онкогенные мутанты рецепторов ErbB также являются аллостерическими мутантами рецепторов ErbB. В некоторых вариантах реализации аллостерические мутанты могут содержать вариант рецептора ErbB, имеющий мутацию в последовательности за пределами сайта связывания АТФ, или состоять из него. В некоторых вариантах реализации аллостерические мутанты могут содержать вариант рецептора ErbB, имеющий мутацию в последовательности в пределах одного или более из экзона 19, экзона 20 или внеклеточного интерфейса димеризации C1-C2, или могут состоять из него.

[80] Мутации, влияющие либо на внутриклеточный каталитический домен, либо на внеклеточный лигандсвязывающий домен рецептора ErbB, могут продуцировать онкогенную активность (семейство белков ErbB состоит из 4 членов, включая ErbB-1, также называемый рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), и Erb-2, также называемый HER2 у человека). Внеклеточные мутанты рецепторов ErbB при раке, включая EGFR-Viii (также EGFR-V3) и HER2-S310F, конститутивно активируются в отсутствие лиганда, демонстрируют устойчивую передачу сигнала, которая устойчива к пониженной регуляции, и оба являются трансформирующими и опухолеродными (Nishikawa, Ji et al. 1994, 2013, Francis, Zhang et al. 2014). Их экспрессия ассоциирована с метастазами и с низкой долгосрочной общей выживаемостью.

[81] При глиобластоме (также мультиформной глиобластоме или GBM) EGFR-Viii экспрессируется в 20% опухолей (Sugawa, Ekstrand et al. 1990, Brennan, Verhaak et al. 2013). Экспрессия EGFR-Viii в GBM, как правило, является взаимоисключающей с экспрессией других онкогенов RTK, которые совместно экспрессируются с вариантами EGFR только в в 7% опухолей GBM (Furnari, Cloughesy et al. 2015). Приведенные данные демонстрируют, каким образом EGFR-Viii при GBM имеет доминирующий и взаимоисключающий профиль экспрессии по сравнению с другими онкогенными факторами. EGFR-Viii также экспрессируется приблизительно в 30% опухолей SCCHN (Sok, Coppelli et al. 2006, Keller, Shroyer et al. 2010, Wheeler, Suzuki et al. 2010, Tinhofer, Klinghammer et al. 2011, Wheeler, Egloff et al. 2015) и в 10% плоскоклеточных NSCLC (Ji, Zhao et al. 2006, Sasaki, Kawano et al. 2007), и ассоциируется с резистентностью к современным терапевтическим препаратам, включая анти-EGFR антитело цетуксимаб (Sok, Coppelli et al. 2006, Tinhofer, Klinghammer et al. 2011). Нормальные ткани не экспрессируют указанные онкогенные варианты рецепторов.

[82] Данные секвенирования РНК показали, что EGFR-Viii является лишь одним из

нескольких aberrантно сплайсированных вариантов EGFR, экспрессируемых в опухолях GBM. Два других приводят к усечению экзонов 12-13 (EGFR-Vvi) и 14-15 (EGFR-Vii). Как и EGFR-Viii, EGFR-Vii является и трансформирующим, и опухолеродным. Помимо сплайс-вариантов, опухоли GBM также экспрессируют серию точечных мутаций EGFR, включая C620Y, A289V и G598V, которые являются трансформирующими и опухолеродными.

[83] HER2-S310F является наиболее распространенной мутацией HER2, экспрессируемой в опухолях человека, которая экспрессируется в приблизительно 0,5% всех опухолей. Экспрессия HER2-S310F является взаимоисключающей с экспрессией амплификации HER2. HER2-S310F является высокоонкогенной, трансформирующей клетки ВаF3 (клеточная линия зависимых от интерлейкина-3 (IL-3) про-B клеток мышей) до независимости от IL-3 и стимуляции роста опухоли *in vivo*.

[84] Короткие вставки в экзоне 20 EGFR и HER2 экспрессируются опухолями аденокарциномы легкого и другими группами опухолей. Вставка мутантов в экзоне 20 ErbB экспрессируется в 4-5% опухолей аденокарциномы легкого. Примеры включают HER2-YVMA, EGFR-SVD и EGFR-NPH. Указанные мутанты со вставкой в 20 экзон ErbB характеризуются высокой степенью онкогенности, трансформируют клетки ВаF3 до независимости от IL-3 и способствуют росту опухоли *in vivo*.

[85] Ингибиторы ErbB являются известным средством лечения ряда видов рака. Однако не каждый пациент удовлетворительно реагирует на такое лечение. Таким образом, в данной области техники существует давно назревшая потребность в новых видах терапии, которые способны удовлетворить переменчивую восприимчивость онкологических пациентов к известным видам терапии. Настоящее изобретение способно преодолеть некоторые из указанных недостатков стандарта лечения, существовавших до разработки композиций и способов, описанных в данном документе.

Парадоксальная активация рецептора ErbB

[86] Несмотря на то, что описанные в данном документе механизмы применимы к любой форме рака, при которой экспрессируются указанные варианты EGFR согласно настоящему описанию, в качестве примера представлена распространенность таких вариантов при глиобластоме (GBM). Другие виды рака, экспрессирующие варианты EGFR согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваясь ими, солидные виды рака, эпителиальные виды рака и/или виды рака эпителиального происхождения, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому (GBM), рак головы и шеи, рак легкого и

немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

[87] В опухолях GBM EGFR часто является мишенью геномных мутаций и альтернативных событий сплайсинга, которые приводят к изменению внеклеточного интерфейса димера. Многие опухоли экспрессируют более одной aberrантной изоформы. В настоящем описании предложен механизм активации наиболее часто встречающихся вариантов, EGFR-Viii, EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-G598V и EGFR-A289V. Несмотря на то, что каждый изоформный/точечный мутант является результатом отдельного изменения эктодомена, все они активируются с помощью общего механизма, включающего ковалентную лиганд-независимую димеризацию.

[88] AMG-595 (Amgen) представляет собой селективное антитело против изоформы EGFR-Viii, которое не обладает активностью в отношении EGFR дикого типа или других сплайс-активированных вариантов. Риндопепимут (Celldex) представляет собой вакцину, которая вызывает селективный иммунологический ответ против опухолевых клеток, экспрессирующих EGFR-Viii, но не EGFR дикого типа или других сплайс-активированных изоформ. Другие изоформы EGFR, экспрессируемые в опухолях GBM (EGFR-Vii и EGFR-Vvi), являются конститутивно активными ковалентными рецепторами, и их экспрессия может ограничивать широту и продолжительность благоприятного эффекта лечения до ингибитора ErbB, который является селективным только в отношении EGFR-Viii. Таким образом, может быть целесообразным исключить пациентов, у которых опухоли экспрессируют точечные мутанты во внеклеточном домене EGFR-Vii, EGFR-Vvi или EGFR, из лечения с применением селективной терапии против EGFR-Viii.

[89] Профиль гетерогенной экспрессии для нескольких вариантов внеклеточного домена рецепторов ErbB в опухолях указывает на то, что предпочтительным является низкомолекулярный ингибитор, который ингибирует все варианты. Семейство ковалентно-активированных изоформ EGFR совершенно иначе отвечает на низкомолекулярные ингибиторы ErbB, чем мутации каталитического домена EGFR, наблюдаемые в NSCLC. Важно отметить, что все ингибиторы I типа, включая эрлотиниб, индуцируют образование ковалентных димеров EGFR и увеличивают фосфорилирование EGFR в субнасыщающих концентрациях, и указанная активность дополнительно усиливается при смыве ингибитора ErbB. Это проявляется в парадоксальной активации пролиферации при субнасыщающих концентрациях.

[90] Обнаружение парадоксальной активации пролиферации при субнасыщающих концентрациях ингибиторов ErbB типа I дополнительно продемонстрировано для серии внеклеточных вариантов HER2, преобладающих в ряде видов рака, включая рак молочной железы и мочевого пузыря. Все варианты существовали в виде ковалентно

активированных рецепторов, и уровни ковалентных димеров увеличивались после лечения ингибиторами I типа, включая сапитиниб и афатиниб. Как и в случае ковалентно активированных вариантов EGFR, субнасыщающие дозы ингибиторов I типа парадоксально увеличивали фосфорилирование вариантов HER2, увеличивая пролиферацию клеток, экспрессирующих их.

[91] В отличие от ингибиторов I типа, в данном описании показано, что ингибиторы, отличные от I типа (например, II типа), включая нератиниб, лишены парадоксальной активации для клеток, экспрессирующих варианты эктодомена ErbB. Было обнаружено, что нератиниб является примером предпочтительной молекулы, которая является одновременно эффективной и селективной для каждого члена ковалентно активированного семейства EGFR по сравнению с EGFR дикого типа.

[92] Таким образом, в настоящем описании предложена структурно-функциональная взаимосвязь для прогнозирования того, как структурные вариации, влияющие на рецепторные области, расположенные дистально от активного сайта, могут давать кардинально разные ответы на низкомолекулярные ингибиторы активного сайта. Описанное в данном документе открытие парадоксальной активации ковалентно активированных вариантов рецептора ErbB ингибиторами I типа имеет важные клинические последствия. Данные настоящего изобретения обеспечивают механическое объяснение неудачных клинических исследований ингибиторов I типа в таких типах опухолей, в которых экспрессия ковалентно активированных рецепторов ErbB является преобладающей. Сюда включены эрлотиниб и gefитиниб при опухолях GBM, эрлотиниб при опухолях SCCN, и сапитиниб при опухолях молочной железы.

Глиобластома

[93] Глиобластома (GBM), астроцитомы IV степени, является наиболее распространенной формой рака головного мозга. Исход этого заболевания является неблагоприятным. Хирургическое вмешательство с последующим курсом терапевтического облучения и темозоломида является стандартным лечением, однако при этом медиана общей выживаемости (OS) составляет всего 14,6 месяца, и несколько пациентов выживают в течение пяти лет. За последнее десятилетие прогресс в отношении увеличения выживаемости пациентов с GBM был незначительным. Несмотря на то, что бевацизумаб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования в условиях рецидива, добавление бевацизумаба к стандартной терапии в условиях терапии первой линии не приводило к преимуществу в отношении OS.

[94] EGFR является наиболее часто измененным онкогеном при GBM. В дополнение к

амплификации гена EGFR, многие опухоли экспрессируют варианты, полученные в результате aberrантного сплайсинга или геномной мутации. Первый распознанный вариант представляет собой EGFR-Viii, полученный в результате усечения экзонов 2-7 и экспрессируемый приблизительно в 20% опухолей GBM. EGFR-Viii является онкогенным. EGFR-Viii конститутивно активируется в отсутствие лиганда EGF, демонстрируя устойчивую передачу сигнала, которая устойчива к пониженной регуляции. Таким образом, EGFR-Viii является как трансформирующим, так и опухолеродным. Экспрессия EGFR-Viii ассоциирована с низкой длительной общей выживаемостью в GBM.

[95] Данные секвенирования РНК показали, что EGFR-Viii является лишь одним из нескольких aberrантно сплайсированных вариантов EGFR, экспрессируемых в опухолях GBM. Два других приводят к усечению экзонов 12-13 (EGFR-Vvi) и 14-15 (EGFR-Vii). Как и EGFR-Viii, EGFR-Vii является и трансформирующим, и опухолеродным. Помимо сплайс-вариантов, опухоли GBM также экспрессируют серию точечных мутаций EGFR, включая C620Y, A289V и G598V, которые являются трансформирующими и опухолеродными. Сложная природа изменений EGFR при GBM дополнительно усугубляется наблюдением, что многие опухоли экспрессируют более одного варианта рецептора.

[96] Поскольку экспрессия нескольких вариантов EGFR при GBM приводит к трансформирующей и опухолеродной активности, и поскольку EGFR является наиболее часто измененным онкогеном, присутствующим в опухолях GBM, EGFR является особенно привлекательной мишенью для низкомолекулярных ингибиторов ErbB. После успеха, достигнутого в отношении низкомолекулярных терапевтических средств, действующих на EGFR, против опухолей NSCLC, несущих активирующие мутации в EGFR (эрлотиниб, gefитиниб и афатиниб), указанные лекарственные средства были испытаны при GBM. Несмотря на масштабные клинические исследования указанной группы ингибиторов ErbB при GBM, включающие > 30 клинических исследований и > 1500 пациентов, ни один из них не обеспечивал благоприятный эффект, даже в отношении опухолей, экспрессирующих EGFR-Viii. Удивительно, но некоторые данные свидетельствуют о том, что эрлотиниб способствовал прогрессированию заболевания. Исследование 2 фазы по оценке эрлотиниба в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом показало, что медиана PFS (mPFS) и медиана OS (mOS) составляла 2,8 месяца и 8,6 месяца по сравнению с 6,9 месяца и 14,6 месяца у пациентов, получающих только лучевую терапию и темозоломид. Другое рандомизированное исследование II фазы с применением эрлотиниба показало, что у пациентов, получавших эрлотиниб, включая тех, у которых опухоли экспрессировали EGFR-Viii, прогрессирование

заболевания было худшим по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Клинические неудачи для ингибиторов ErbB, таких как эрлотиниб при опухолях GBM, поставили под сомнение роль EGFR в качестве фактора роста опухоли при GBM и вызвали вопрос о том, почему ингибиторы ErbB, которые были настолько эффективными для лечения мутаций EGFR при раке легкого, были настолько неэффективными для лечения вариантов EGFR при GBM.

[97] Отличительной особенностью вариантов EGFR, экспрессируемых в GBM, является их местоположение во внеклеточном домене. В этом состоит отличие от активирующих мутаций EGFR, обнаруживаемых при раке легкого, которые часто находятся во внутриклеточном каталитическом домене. EGFR состоит из четырех внеклеточных доменов (двух лигандсвязывающих доменов и двух цистеиновых областей), трансмембранного домена и внутриклеточного каталитического домена. Связывание лиганда способствует димеризации внеклеточных доменов с высоким содержанием цистеина (CR1 и CR2), событию, которое обеспечивает димеризацию внутриклеточного домена и активацию каталитической активности рецептора. Почти все события сплайсинга EGFR и мутации в GBM влияют на внеклеточную область, а именно на две области с высоким содержанием цистеина (CR1 и CR2), которые образуют внеклеточный димерный интерфейс. Области CR содержат >40 остатков цистеина, все из которых образуют внутримолекулярные дисульфидные связи. В EGFR-Viii усечение экзонов 2-7 приводит к частичной потере последовательности, кодирующей область CR1. Следствием является потеря одного цистеина из пары Cys295-Cys307, в результате чего Cys307 остается в качестве свободного непарного цистеина. Для EGFR-Viii указанный цистеин может образовывать межмолекулярную дисульфидную связь с другим мономером EGFR для управления ковалентно димеризованным и конститутивно активированным рецептором. Мутация цистеина 307 в серин (C307S) предотвращает образование ковалентно димеризованного EGFR-Viii и является неактивной.

[98] Несмотря на то, что в нескольких недавних доклинических исследованиях было сделано предположение, что ингибиторы киназы EGFR, такие как эрлотиниб, довольно неэффективны в ингибировании EGFR-Viii, не был предложен механизм, объясняющий указанный эффект. Кроме того, в настоящее время отсутствует понимание механизма, ответственного за активацию других вариантов эктодомена в GBM, включая EGFR-Vii и EGFR-A289V. В данном описании предложен механизм активации рецептора и влияния на активность ингибитора ErbB для группы из четырех наиболее распространенных вариантов эктодомена в GBM, EGFR-Viii, EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-G598V и EGFR-A289V.

[99] В настоящем описании показано, что, подобно EGFR-Viii, все члены дополнительной группы распространенных вариантов EGFR в GBM (EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-G598V и EGFR-A289V) существуют в виде конститутивно активных ковалентных димеров и вместе образуют семейство изоформ EGFR, которые активируются посредством указанного общего механизма. Кроме того, в настоящем описании показано, что склонность таких вариантов к ковалентной димеризации связана с конформацией внутриклеточного каталитического сайта, которая придает определенную активность классам низкомолекулярных ингибиторов, связывающихся с указанным дистальным сайтом. Ингибиторы, которые стабилизируют активную конформацию киназы (ингибиторы типа I, включая эрлотиниб), индуцируют образование ковалентных димеров для всех ковалентно активированных изоформ EGFR. Это связано со склонностью ингибиторов типа I к повышению фосфорилирования EGFR при субнасыщающих концентрациях и парадоксальной стимуляции пролиферации клеток, экспрессирующих ковалентно активированные изоформы EGFR.

[100] Ни усиленная димеризация, ни парадоксальная активация EGFR не наблюдаются при использовании низкомолекулярных ингибиторов, которые стабилизируют неактивную конформацию киназы (ингибиторы II типа, включая лапатиниб и нератиниб). Были идентифицированы примеры ингибиторов II типа, которые были эффективными ингибиторами ковалентно активированных изоформ EGFR и которые были селективными для этого семейства по сравнению с EGFR дикого типа.

[101] Подобно мутациям, идентифицированным для EGFR, в настоящем описании идентифицирована группа событий сплайсинга и мутаций, влияющих на домены CR HER2 и HER4. Настоящее описание демонстрирует, что указанная группа событий сплайсинга и мутаций, влияющих на домены CR HER2 и HER4, существует в виде ковалентных димеров и парадоксально активируется агентами с механизмом связывания I типа. Полученные данные обеспечивают механическое объяснение неудачи нескольких клинических исследований с участием ингибиторов I типа, включая > 30 клинических исследований ингибиторов ErbB I типа при GBM. В совокупности эти данные указывают на то, что опухоли, экспрессирующие ковалентно активированные изоформы EGFR, следует исключить из лечения ингибиторами ErbB типа I, такими как эрлотиниб, вследствие парадоксальной активации. Указанные данные дополнительно демонстрируют применимость для оптимизации ингибиторов ErbB типа II в отношении ковалентно активированного семейства ErbB.

Определения

[102] Если не указано иное, следующие общие определения применяются ко всем соединениям по настоящему изобретению в соответствии с данным описанием.

[103] Термин «соединение согласно настоящему описанию», используемый в данном документе, относится к соединениям, представленным любой из формул, описанных в данном документе (например, формулы (I')-(IV') и (I)-(VII)), и к любому из конкретных примеров, описанных в данном документе.

[104] Следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, могут быть представлены в одной конкретной конфигурации. Таковую конкретную конфигурацию не следует толковать как ограничение настоящего описания тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также как исключение смесей изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров. В некоторых вариантах реализации представление соединения в данном документе в конкретной конфигурации предусматривает включение и ссылку на каждый из доступных изомеров, таутомеров, региоизомеров и стереоизомеров соединения или на любую их смесь; при этом такое представление дополнительно предусматривает ссылку на конкретную конфигурацию соединения.

[105] Кроме того, следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, могут быть представлены без указания конфигурации (например, без указания стереохимии). Такое представление предполагает включение всех доступных изомеров, таутомеров, региоизомеров и стереоизомеров соединения. В некоторых вариантах реализации представление соединения в данном документе без указания конфигурации предусматривает ссылку на каждый из доступных изомеров, таутомеров, региоизомеров и стереоизомеров соединения или на любую их смесь.

[106] Используемый в данном документе термин «изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но отличаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереоизомерами», а стереоизомеры, которые являются не совмещающимися зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

[107] Используемый в данном документе термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неодинаковыми заместителями.

[108] Используемый в данном документе термин «хиральный изомер» означает соединение с по меньшей мере одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». Если присутствует один хиральный центр, то стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R или S) данного хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с правилом последовательности Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter.*, ред. 1966, 5, 385; испр. 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[109] Используемый в данном документе термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Такие конфигурации дифференцируют посредством использования в их названиях приставок цис и транс или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной и той же стороне или на противоположных сторонах двойной связи в молекуле, в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[110] Следует понимать, что «независимо друг от друга» означает, что, если в любом соединении определенная группа встречается более одного раза, то ее определение в каждом случае является независимым от любого другого случая.

[111] Дополнительно следует понимать, что пунктирная линия (или волнистая линия, поперечная связи) изображает место присоединения остатка (т. е. частичную формулу).

[112] Термин «галоген» или «гало», используемый в данном документе, может представлять собой фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор.

[113] В данном контексте «алкил», «C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ неразветвленные (линейные) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, таких как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил или н-гексил. В некоторых вариантах реализации неразветвленный или разветвленный алкил содержит шесть или менее атомов углерода (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для

разветвленной цепи), а в другом варианте реализации неразветвленный или разветвленный алкил содержит четыре или менее атомов углерода. В некоторых вариантах реализации термин «алкил», используемый в данном документе, относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. Термин «C₁₋₄алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил.

[114] Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода у одного или более атомов углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[115] Используемый в данном документе термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает неразветвленные алкенильные группы (например, этинил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, неенил, декенил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах реализации неразветвленная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в скелете (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[116] Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода у одного или более атомов углерода в

углеводородном скелете. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[117] Используемый в данном документе термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает неразветвленные алкинильные группы (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В некоторых вариантах реализации неразветвленная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в скелете (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. В данном контексте «C₂-C₆ алкениленовый линкер» или «C₂-C₆ алкиниленовый линкер» включает C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆-цепочечные (линейные или разветвленные) двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₂-C₆ алкениленовый линкер включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкениленовые линкерные группы.

[118] Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода у одного или более атомов углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты,

алкилсульфинил, сульфonato, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[119] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или более из указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает те, которые замещены одной или более алкильными группами, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[120] Используемый в данном документе термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкокси-групп или алкоксильных радикалов включают, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси-группы.

[121] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированные, мостиковые или спиро-кольца) системе, содержащей от 3 до 30 атомов углерода (например, C3-C12, C3-C10 или C3-C8). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафтalenил, адамантил, гексагидроиндаценил. Следует понимать, что в полициклической системе (например, в конденсированных, мостиковых или спиро-кольцах) только одно из ее колец должно быть неароматическим.

[122] Используемый в данном документе термин «арил» относится к группам с ароматичностью, включая «сопряженные» или полициклические системы с одним или более ароматическими кольцами, которые не содержат гетероатом в кольцевой структуре. Термин арил включает как моновалентные частицы, так и двухвалентные частицы. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваясь ими, фенил, бифенил, нафтил и т.п. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой фенил.

[123] Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированные, мостиковые или спиро-кольца) или 11-14-членной трициклической кольцевой системе (конденсированные, мостиковые или спиро-кольца), содержащей один или более гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2,2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, 1-оксаспиро[4,5]деканил, 1-азаспиро[4,5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-в]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-с]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-азаспиро[4,5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4,5]деканил, 2-окса-азаспиро[3,4]октанил, 2-оксаазаспиро[3,4]октан-6-ил и т.п. В случае полициклического гетероциклоалкила только одно из колец в гетероциклоалкиле должно быть неароматическим. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, причем оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил.

[124] В данном контексте термин «гетероарил» включает устойчивое 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, в соответствии с определением). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p = 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. В некоторых вариантах реализации

термин «гетероарил» относится к (полностью) ароматической кольцевой системе, содержащей атомы 3, 4, 5 или 6 кольцевых атомов, предпочтительно 6 кольцевых атомов, выбранных из С, N, О или S, предпочтительно С, N или О, более предпочтительно С, N, при этом количество атомов N предпочтительно равно 0, 1, 2 или 3, а количество каждого из атомов О и S равно 0, 1 или 2, соответственно. Примеры «гетероарила» включают фурил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил (пиразил), пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тиазолил, тиенил и т.п. Предпочтительные примеры «гетероарила» включают пиридинил.

[125] В некоторых вариантах реализации циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен в одном или более положениях кольца (например, у образующего кольцо атома углерода или гетероатома, такого как N) такими заместителями, как описаны выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксил, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилатом, алкилкарбониллом, алкиламинокарбониллом, аралкиламинокарбониллом, алкениламинокарбониллом, алкилкарбониллом, арилкарбониллом, аралкилкарбониллом, алкенилкарбониллом, алкоксикарбониллом, аминокарбониллом, алкилтиокарбониллом, фосфатом, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатом, алкилсульфинилом, сульфонато, сульфамойлом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. В некоторых вариантах реализации циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен галогеном (например, F или Cl).

[126] Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода у указанного атома заменен какой-либо из указанных групп, при условии, что не превышена нормальная валентность обозначенного атома, и что такая замена приводит к образованию стабильного соединения. Если заместитель представляет собой оксо или кето (т.е. =O), то заменены 2 атома водорода у указанного атома. Кето-заместители отсутствуют в ароматических фрагментах. Двойные связи в кольце в данном контексте представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

[127] Термины «нуклеиновая кислота» и «полинуклеотид» использованы в данном документе взаимозаменяемо для обозначения одно- или двухцепочечной РНК, ДНК или смешанных полимеров. Полинуклеотиды могут включать геномные последовательности,

экстрагеномные и плазмидные последовательности, а также сконструированные генные сегменты меньшего размера, которые экспрессируют или могут быть адаптированы для экспрессии полипептидов.

[128] «Выделенная нуклеиновая кислота» представляет собой нуклеиновую кислоту, которая по существу отделена от других последовательностей ДНК генома, а также белков или комплексов, таких как рибосомы и полимеразы, которые естественным образом сопровождают нативную последовательность. Данный термин охватывает последовательность нуклеиновой кислоты, которая была удалена из своей естественной среды, и включает рекомбинантные или клонированные изоляты ДНК и химически синтезированные аналоги или аналоги, биологически синтезированные гетерологичными системами. По существу чистая нуклеиновая кислота включает выделенные формы нуклеиновой кислоты. Конечно, это относится к нуклеиновой кислоте, выделенной первоначально, и не исключает гены или последовательности, искусственно добавленные к выделенной нуклеиновой кислоте позже.

[129] Термин «полипептид» использован в обычном значении, т.е. означает последовательность аминокислот. Полипептиды не ограничены определенной длиной продукта. Пептиды, олигопептиды и белки включены в определение полипептида, и такие термины могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемо, если специально не указано иное. Данный термин также не относится к постэкспрессионным модификациям полипептида, например, гликозилированию, ацетилированию, фосфорилированию и т.п., а также к другим модификациям, известным в данной области техники, как встречающимся в природе, так и не встречающимся в природе. Полипептид может представлять собой полный белок или его подпоследовательность.

[130] «Выделенный полипептид» представляет собой полипептид, который был идентифицирован и отделен и/или извлечен из компонента его естественной среды. В предпочтительных вариантах реализации выделенный полипептид очищен (1) до более чем 95% по массе полипептида при определении методом Лоури, и наиболее предпочтительно до более чем 99% по массе, (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с применением секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности, по данным ДНС-ПААГ в восстановительных или невосстановительных условиях с применением кумасси синего или, предпочтительно, серебряного красителя. Выделенный полипептид включает полипептид *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку отсутствует по меньшей мере один компонент естественной среды полипептида. Однако обычно выделенный полипептид получают на по меньшей мере

одной стадии очистки.

[131] Полинуклеотид «нативной последовательности» представляет собой полинуклеотид, который имеет ту же нуклеотидную последовательность, что и полинуклеотид, полученный из природного источника. Полипептид «нативной последовательности» представляет собой полипептид, который имеет такую же аминокислотную последовательность, что и полипептид (например, EGFR), полученный из природного источника (например, из любого биологического вида). Такие полинуклеотиды и полипептиды нативной последовательности могут быть выделены из природного источника или могут быть получены с помощью рекомбинантных или синтетических средств.

[132] Полинуклеотидный «вариант» как термин, используемый в данном документе, представляет собой полинуклеотид, который обычно отличается от полинуклеотида, конкретно описанного в данном документе, одним или более замещениями, делециями, присоединениями и/или вставками.

[133] Полипептидный «вариант» как термин, используемый в данном документе, представляет собой полипептид, который обычно отличается от полипептида, конкретно описанного в данном документе, одним или более замещениями, делециями, присоединениями или вставками. Такие варианты могут быть встречающимися в природе, не встречающимися в природе или могут быть полученными синтетически.

[134] Мутации (или варианты) EGFR согласно настоящему описанию могут содержать одно или более замещений, делеций, присоединений и/или вставок, или инверсий аминокислотной последовательности, которые изменяют функцию полученного в результате белка. Мутации можно выявить, например, путем сравнения или выравнивания нуклеиновой или аминокислотной последовательности с последовательностью дикого типа.

[135] При сравнении полинуклеотидных и полипептидных последовательностей две последовательности считаются «идентичными», если последовательность нуклеотидов или аминокислот в двух последовательностях является одинаковой при выравнивании для максимального соответствия, как описано ниже. Сравнение между двумя последовательностями обычно осуществляют путем сравнения последовательностей в окне сравнения для идентификации и сравнения локальных областей сходства последовательностей. «Окно сравнения» в данном контексте относится к сегменту из по меньшей мере примерно 20 смежных положений, обычно от 30 до примерно 75, от 40 до примерно 50, в котором последовательность можно сравнить с эталонной последовательностью с таким же количеством смежных положений после оптимального

выравнивания двух последовательностей.

[136] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить с применением программы Megalign в наборе программного обеспечения Lasergene для биоинформатики (DNASTAR, Inc., Мэдисон, штат Висконсин) с использованием параметров по умолчанию. Указанная программа включает несколько схем выравнивания, описанных в следующих ссылках: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins – Matrices for detecting distant relationships. в Dayhoff, M.O. (ред.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Вашингтон, округ Колумбия, том 5, доп. 3, сс. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis, сс. 626-645 Methods in Enzymology том 183, Academic Press, Inc., Сан-Диего, штат Калифорния; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy – the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, Сан-Франциско, штат Калифорния; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730.

[137] Альтернативно, оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить с помощью алгоритма локальной идентичности, предложенного авторами Smith and Waterman (1981) Adv. Appl. Math 2:482, с помощью алгоритма выравнивания для определения идентичности, предложенного авторами Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443, с помощью способа поиска сходства, предложенного авторами Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, посредством компьютеризированного внедрения указанных алгоритмов (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Мэдисон, штат Висконсин), или путем проверки.

[138] Одним предпочтительным примером алгоритмов, которые являются подходящими для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2,0, которые описаны в публикациях Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 и Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, соответственно. BLAST и BLAST 2,0 можно использовать, например, с параметрами, описанными в данном документе, для определения процентной идентичности последовательности полинуклеотидов и полипептидов согласно настоящему изобретению. Программное обеспечение для выполнения анализов BLAST является общедоступным в Национальном центре биотехнологической информации.

[139] В одном иллюстративном примере совокупные оценки могут быть рассчитаны с

использованием параметров M (поощрительный балл для пары совпадающих остатков; всегда >0) и N (штрафной балл для несовпадающих остатков; всегда <0) для нуклеотидных последовательностей. Расширение поиска совпадений слов в каждом направлении прекращается, если: суммарная оценка выравнивания выпадает на количество X от его максимального достигнутого значения; суммарная оценка падает до нуля или ниже вследствие накопления одного или более выравнивания остатков с отрицательной оценкой; или достигается конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST W , T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W) 11 и ожидание (E) 10, а также матрицу оценки BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915) с выравниванием (B) 50, ожиданием (E) 10, $M=5$, $N=-4$ и сравнением обеих нитей.

[140] Для аминокислотных последовательностей матрицу оценки можно использовать для расчета суммарной оценки. Расширение поиска совпадений слов в каждом направлении прекращается, если: суммарная оценка выравнивания выпадает на количество X от его максимального достигнутого значения; суммарная оценка падает до нуля или ниже вследствие накопления одного или более выравнивания остатков с отрицательной оценкой; или достигается конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST W , T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания.

[141] В одном подходе «процент идентичности последовательностей» определяют путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в пределах окна сравнения из по меньшей мере 20 положений, где часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может содержать добавления или делеции (т.е. гэпы), составляющие 20 процентов или менее, обычно от 5 до 15 процентов или от 10 до 12 процентов, по сравнению с эталонными последовательностями (которые не содержат добавления или делеции) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процентное содержание рассчитывают путем определения количества положений, в которых идентичные основания нуклеиновых кислот или аминокислотные остатки встречаются в обеих последовательностях, с получением количества совпадающих положений, деления количества совпадающих положений на общее число положений в эталонной последовательности (т.е. размер окна) и умножения результатов на 100 с получением процента идентичности последовательностей.

[142] Последовательность EGFR дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnklqt lgtfedhfls lqrmfnncev

61 vlgneleityv qnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmml qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkpsd cchnqcaage
 241 tgpresdclv crkfrdeate kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigeftkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldiltvke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleiirgt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkk
 481 fgtsgqtki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkck
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vgalllllv
 661 algiglfmrr rhivrkrtrr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
 721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrllgi
 781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
 841 mnlvktpqh vkitdfglak llgaeekyeh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
 901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqpict idvymimvkc wmidadsrpk
 961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv vdadeyqipq
 1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
 1081 siddtflpvp eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnpeyln
 1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs taenaeylr
 1201 apqssefiga(SEQ ID NO: 1, соответствует рецептору эпидерального фактора роста [Homo sapiens] и последовательности с номером доступа Genbank CAA25240).

[143] Последовательность рецептора HER2 дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

1 melaalcrwg llallppga astqvctgt mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvgnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggqliqmpq lcyqdtlwk difhknnqla
 181 ltldtnrsr achpcspmkc gsrgwgesse dcqltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhepa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcpnlhq evtaedgtqr cekcspcar veylgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafpes fdgdpasnta plqpeqlqvfe etleaitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysllqglgi swlglrsre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpggptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlisy mpiwkpdee gacqpcpinc thscvldddk gcpaeqrasp ltsiisavvg

661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlgsa fgtvykigiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrglgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrfft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlglaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvppqgf fcpdpapgag gmvhhrhrrss strsgggdlt lglepseea prsplapseg
 1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq ryledptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv
 1141 nqpdvrppp spreglpaa rpogatlerp ktlspgkngv vkdvfavgga venpeyltpq
 1201 ggaapqhpp pafspafndl yywdqpper gappstfkgp ptaenpeylg ldvpv (SEQ ID NO: 2,
 соответствует предшественнику изоформы а рецепторной тирозин-протеинкиназы erbB-2
 [Homo sapiens] и последовательности с номером доступа GenBank NP_004439).

[144] Последовательность рецептора HER2 дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvpqlrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrsleilk
 121 ggqliqrmnpq lcyqdtlwk difhknnqla ltldtnrsr achpcspmck gsrgwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcacckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcpnhq evtaedgtqr
 301 cekcspcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdspl dlsvfqnlqv irgrilhnga ysllqglgi
 421 swlglrsre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegl
 481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecppq
 541 ngsvtcfge adqcvacahy kdppfcvarc psgvkdpsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvlddk gpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlgsa fgtvykigiwi pdgenvkipv
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv
 781 renrglgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrfft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq
 961 nedlglaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvppqgf fcpdpapgag gmvhhrhrrss
 1021 strsgggdlt lglepseea prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
 1081 ryledptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvrppp spreglpaa rpogatlerp
 1141 ktlspgkngv vkdvfavgga venpeyltpq ggaapqhpp pafspafndl yywdqpper

1201 gappstfkg tpaenpeylg ldvvpv (SEQ ID NO: 3, соответствует изоформе b рецепторной тирозин-протеинкиназы erbB-2 [Homo sapiens] и последовательности с номером доступа GenBank NP_001005862).

[145] Последовательность рецептора HER2 дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

1 mprgswkpv ctgtdmklrl paspthldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
 61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrvrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrsl teilkggvli qmpqlcyqd tilwkdifhk nnqlaltid tnrsrachpc
 181 spmckgsrwc gessedcql trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lhfngsgice lhpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
 301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehlrevra vtsaniqefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdsldlsvf qnlqvirgri
 421 lhnqaysltl qglgiswgl rslrelgsl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
 481 tanpedecv geglachqlc arghcwggpg tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
 541 narhclpchp ecppqngsvt cfgpeadqcv acahykdpfp cvarcpsgvk pdlsympiwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmri ketelrkvkv lgsqafgtvy
 721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentsplkank eildeayvma gvgspyvsvl lgieltstvy
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtvwel
 901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
 961 fsmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslleddmg dlvdacelyv pqqgffcpdp
 1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmga
 1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnqpdv rpqppspreg
 1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvkvdfv afggavenpe yltpqggaap qphppafsp
 1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtptaen peylgldvvp (SEQ ID NO: 4, соответствует изоформе с рецепторной тирозин-протеинкиназы erbB-2 [Homo sapiens] и последовательности с номером доступа GenBank NP_001276865).

[146] Последовательность рецептора HER2 дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

1 melaalcrwg llallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvgnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqmpq lcyqdtlwk difhknnqla

181 ltldtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcарckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgichelhpa lvtynstdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcpnlhq evtaedgtqr cekcspcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqlqv irgrilhnga ysllqglgi swlglrsre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpq ngsvtcfge adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrll lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlgsa fgtvykigiwi pdgenkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrglgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgiare ipdllekger lpppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlglaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvqqgf fcpdpagag gmvhhrhss strnm(SEQ ID NO: 5, соответствует
 предшественнику изоформы d рецепторной тирозин-протеинкиназы erbB-2 [Homo sapiens]
 и последовательности с номером доступа GenBank NP_001276866).

[147] Последовательность рецептора HER2 дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотную последовательность или состоять из нее:

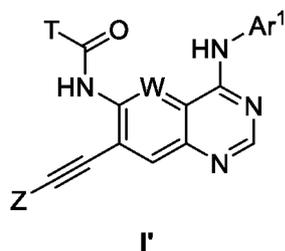
1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrsleilk
 121 ggqliqmpq lcyqdtlwk difhknnqla ltldtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcарckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgichelhpa
 241 lvtynstdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcpnlhq evtaedgtqr
 301 cekcspcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqlqv irgrilhnga ysllqglgi
 421 swlglrsre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfge adqcvacahy kdppfcvarc psgvkdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 ths(SEQ ID NO: 6, соответствует изоформе e рецепторной тирозин-протеинкиназы
 erbB-2 [Homo sapiens] и последовательности с номером доступа GenBank NP_001276867).

[148] На основании определений, приведенных данной заявке, специалисту в данной области понятно, какие комбинации являются синтетически осуществимыми и

реалистичными, например, обычно не рассматриваются комбинации групп, приводящие к образованию непосредственной связи гетероатомов друг с другом.

Соединения согласно настоящему описанию

[149] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ,

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{Ala}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂.

[150] В некоторых аспектах соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3 или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

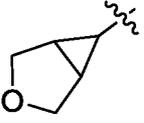
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^{Ala}$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$ или $-NH_2$;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[151] В некоторых аспектах соединение имеет формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$ или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-$

C_6 алкил), $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3 или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

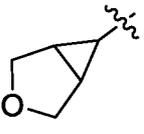
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^{A1a}$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1a} ; и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1b} ; и

каждый R^{A1b} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$ или $-NH_2$;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[152] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (I'), или его

фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)OH;

Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, -OR^{A1a} или -O-(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{A1a} ; и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; где C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[153] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)OH;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ,

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, $-OR^{Ala}$ или $-O-(C_1-C_6)$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; где C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[154] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (Г'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или C_1-C_6 алкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

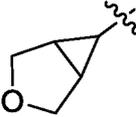
T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ,

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, $-OR^{Ala}$ или $-O-(C_1-C_6)$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; где C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой

C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[155] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (Г'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

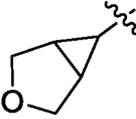
T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-OR^{A1a}$ или $-O-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1a} ; и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; где C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[156] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -ОН, -О-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; где -О-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)ОН;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[157] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -О-(C₁-C₆ алкил) или C₁-C₆ алкил; где -О-(C₁-C₆ алкил) или C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой -О-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -ОН, -О-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; где -О-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)ОН;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[158] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более C₁-C₆ алкилами;

T представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более 6-членными гетероциклоалкилами; и

Ar^1 представляет собой C₆ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[159] В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более C₁-C₆ алкилами;

T представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более 6-членными моноциклическими гетероциклоалкилами; и

Ar¹ представляет собой C₆ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Переменная W

[160] В некоторых вариантах реализации W представляет собой CH.

[161] В некоторых вариантах реализации W представляет собой N.

Переменные Z, R^Z и R^{Za}

[162] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z; и

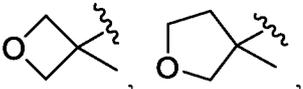
каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами.

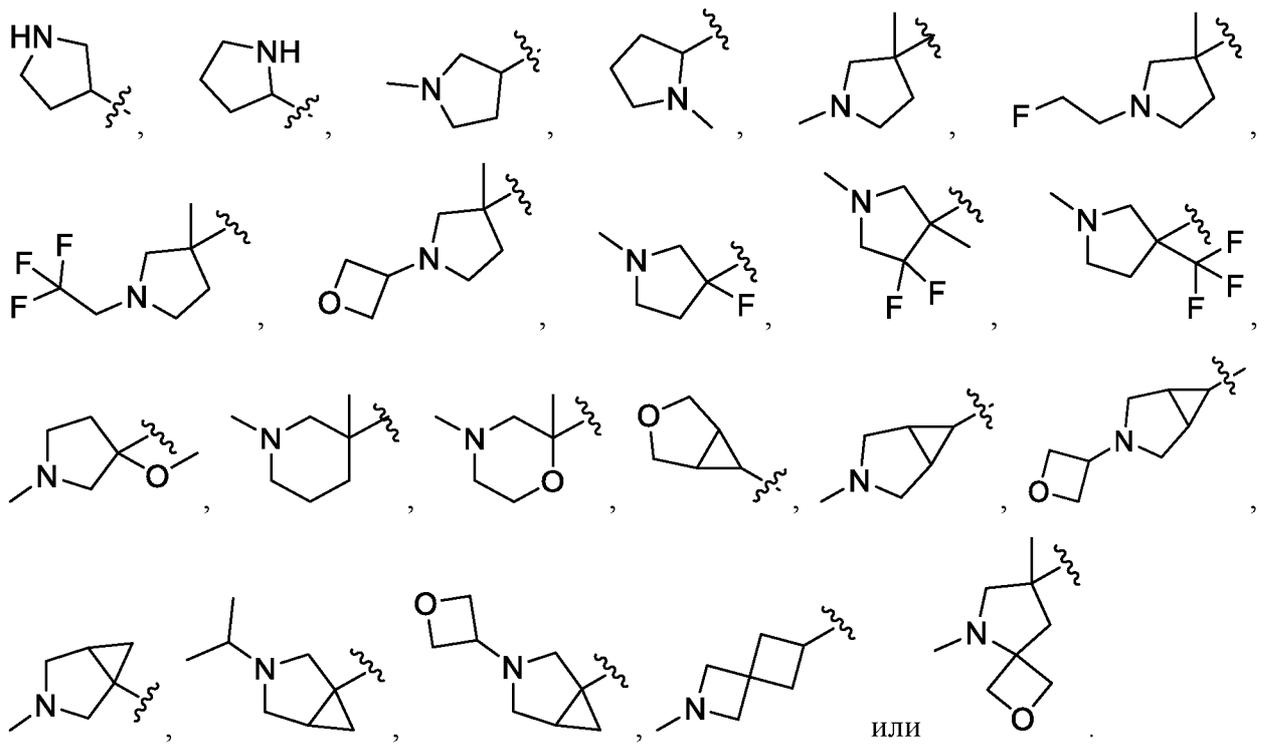
[163] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

[164] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более R^Z.

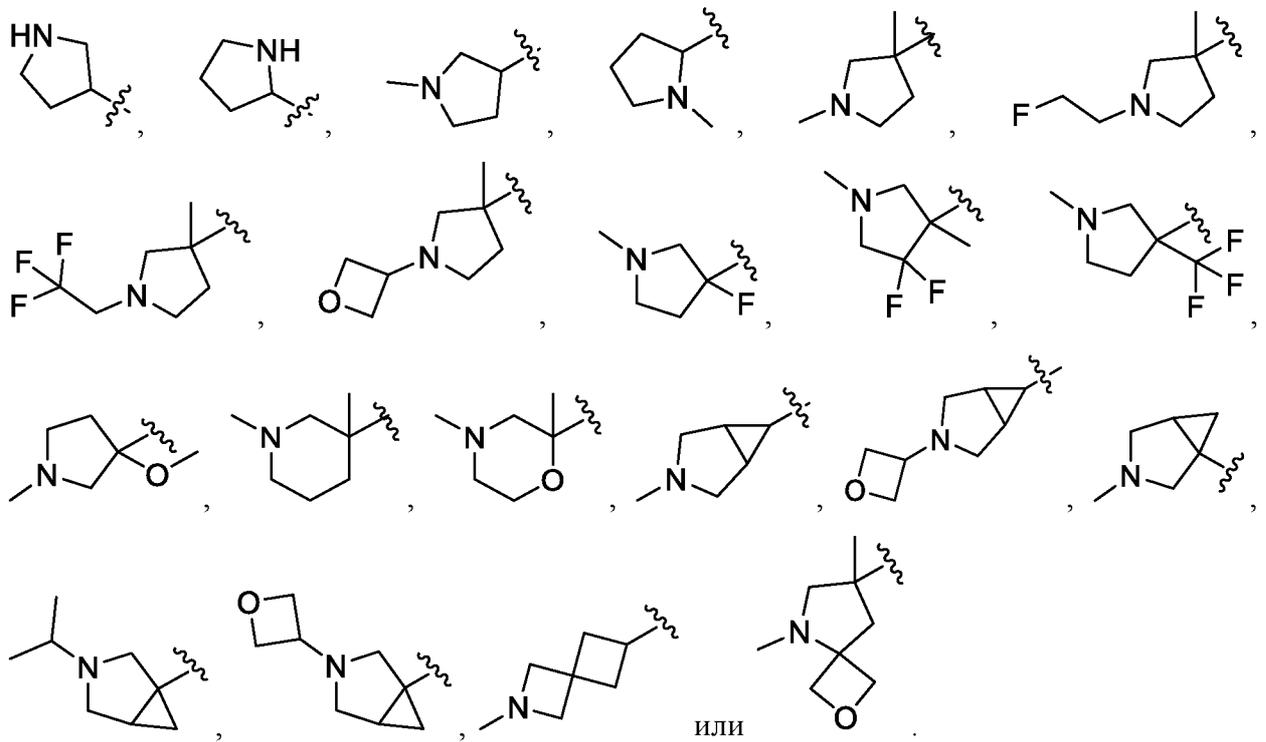
[165] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, где оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z.

[166] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, где оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z.

[167] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой ,



[168] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой

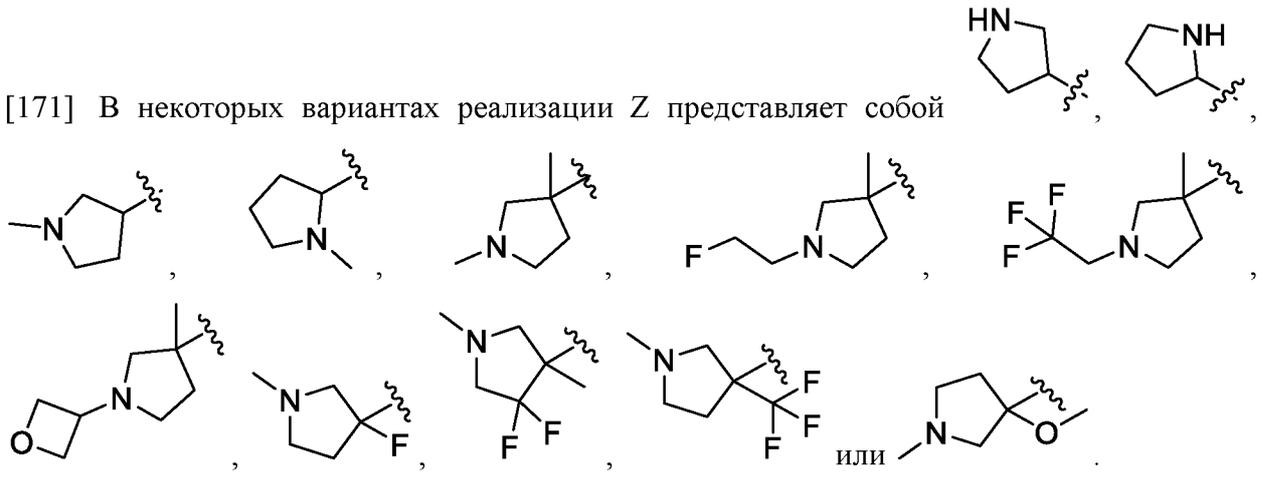


[169] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой

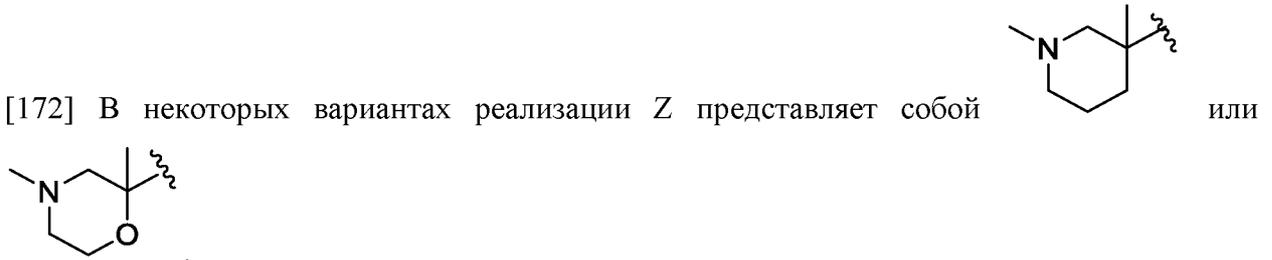


[170] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой

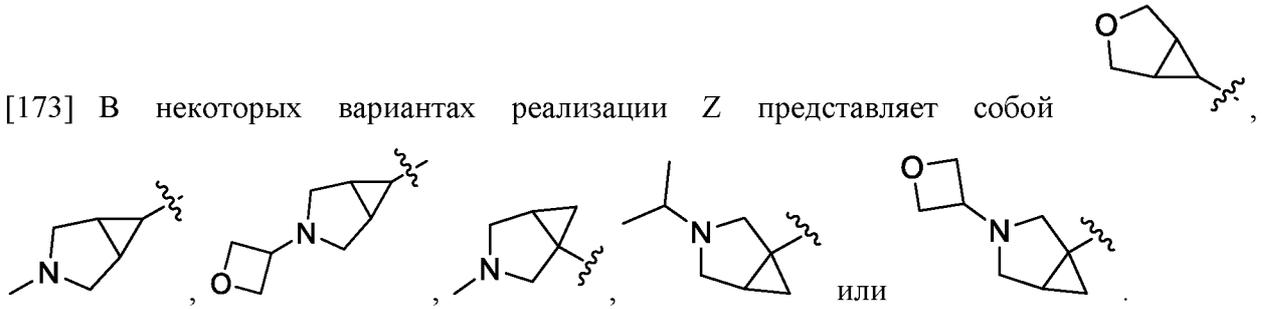
[171] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



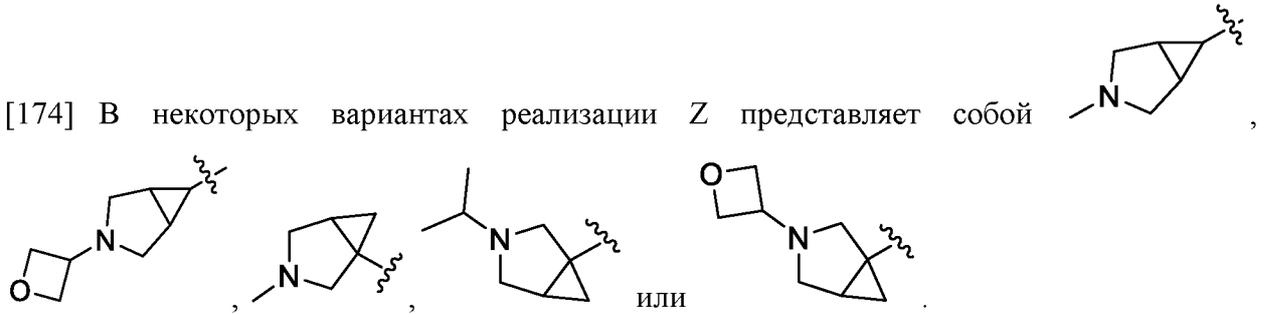
[172] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



[173] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



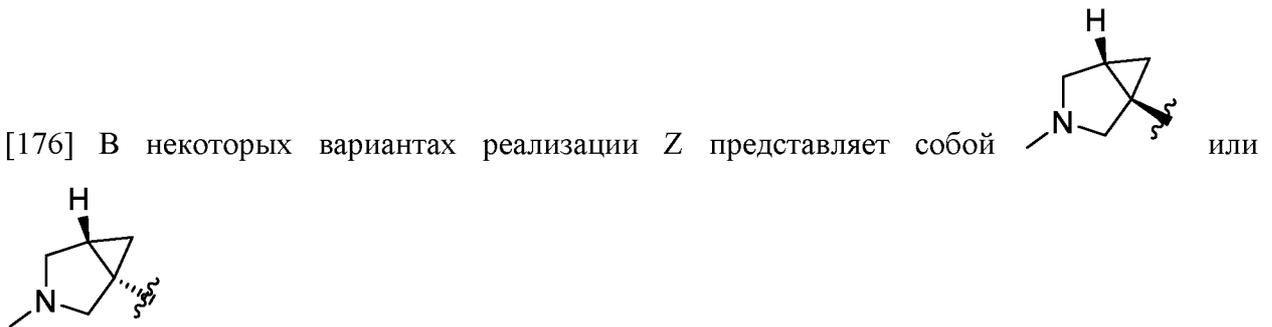
[174] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



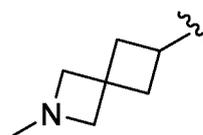
[175] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



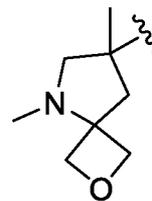
[176] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



[177] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



[178] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой



[179] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой галоген.

[180] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой F или Cl.

[181] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой F.

[182] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой Cl.

[183] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой F, и по меньшей мере один R^Z представляет собой Cl.

[184] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой CN, -OH или -NH₂.

[185] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} .

[186] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{Za} .

[187] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил).

[188] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -OCH₃.

[189] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более R^{Za} .

[190] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -

O-(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более галогенами (например, F или Cl).

[191] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂, где -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂ необязательно замещен одним или более R^{Za}.

[192] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

[193] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₁-C₆ алкил.

[194] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой метил, этил или пропил (например, изо-пропил).

[195] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{Za}.

[196] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более галогенами (например, F или Cl).

[197] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более F.

[198] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой CF₃.

[199] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{Za}.

[200] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za}.

[201] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

[202] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

[203] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

[204] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

[205] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой 4-членный гетероциклоалкил.

[206] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой оксетанил.

[207] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^Z представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{Za} .

[208] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Za} представляет собой галоген.

[209] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Za} представляет собой F или Cl.

[210] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Za} представляет собой F.

[211] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Za} представляет собой Cl.

[212] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Za} представляет собой CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Переменные T, R^T и R^{Ta}

[213] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} , и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[214] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил обязательно замещен одним или более R^{Ta} , и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[215] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил обязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

[216] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил обязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

[217] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил обязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

[218] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил обязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

[219] В некоторых вариантах реализации T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил),

необязательно замещенный одним или более R^T .

[220] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

[221] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-OCH_3$.

[222] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^T .

[223] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

[224] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-NHCH_3$.

[225] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, необязательно замещенный одним или более R^T .

[226] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$.

[227] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой метил или этил.

[228] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой метил.

[229] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой этил.

[230] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, замещенный одним или более R^T .

[231] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, замещенный одним или более галогенами (например, F или Cl).

[232] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой метил, замещенный одним или более галогенами (например, F или Cl).

[233] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-CHFCl$.

[234] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, замещенный одним или более CN.

[235] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-CH_2CN$.

[236] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, необязательно замещенный одним или более R^T .

[237] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_2-C_6 \text{ алкенил}$.

[238] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой этенил (т.е. $-CH=CH_2$).

[239] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пропенил (например, $-C(CH_3)=CH_2$ или $-CH=CH-CH_3$).

[240] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пентенил (например, $-CH=CH-C(CH_3)_2$).

[241] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, замещенный одним или более R^T .

[242] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, замещенный одним или более $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкилами})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-10-

членными гетероциклоалкилами; где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[243] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-OH$.

[244] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-O-(C_1-C_6$ алкилами).

[245] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-OCH_3$.

[246] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

[247] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-N(CH_3)_2$.

[248] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами.

[249] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами; где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[250] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными гетероциклоалкилами.

[251] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными гетероциклоалкилами; где 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[252] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными гетероциклоалкилами.

[253] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными моноциклическими гетероциклоалкилами.

[254] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными моноциклическими гетероциклоалкилами; где 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[255] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 3-7-членными моноциклическими гетероциклоалкилами.

[256] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 6-членными гетероциклоалкилами; где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[257] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 6-членными гетероциклоалкилами.

[258] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 6-членными моноциклическими гетероциклоалкилами; где 6-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

[259] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более 6-членными моноциклическими гетероциклоалкилами.

[260] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или более R^T .

[261] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[262] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пропинил (например, $-C\equiv C-CH_3$).

[263] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкинил, замещенный одним или более R^T .

[264] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пропинил, замещенный одним или более R^T .

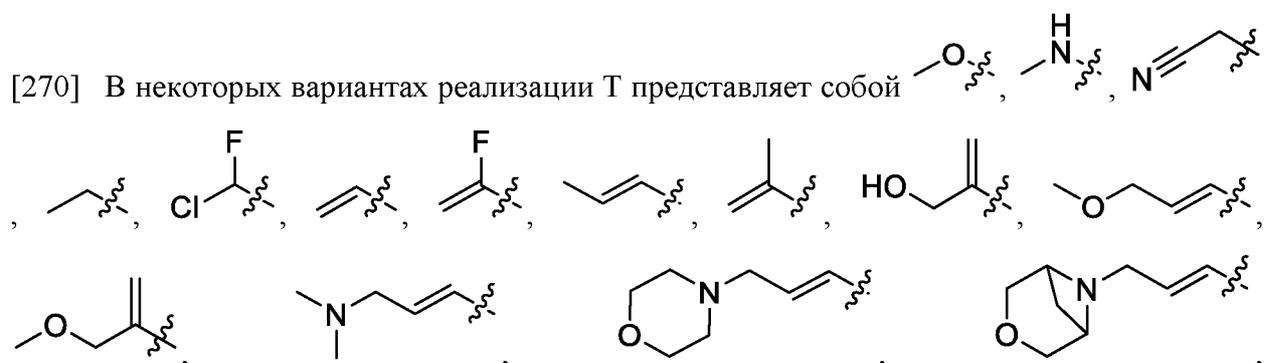
[265] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой $-C\equiv C-CH_2-R^T$.

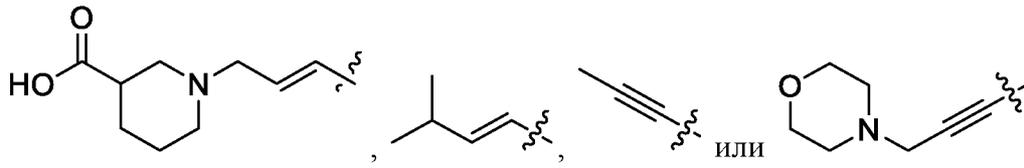
[266] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкинил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами.

[267] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пропинил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами.

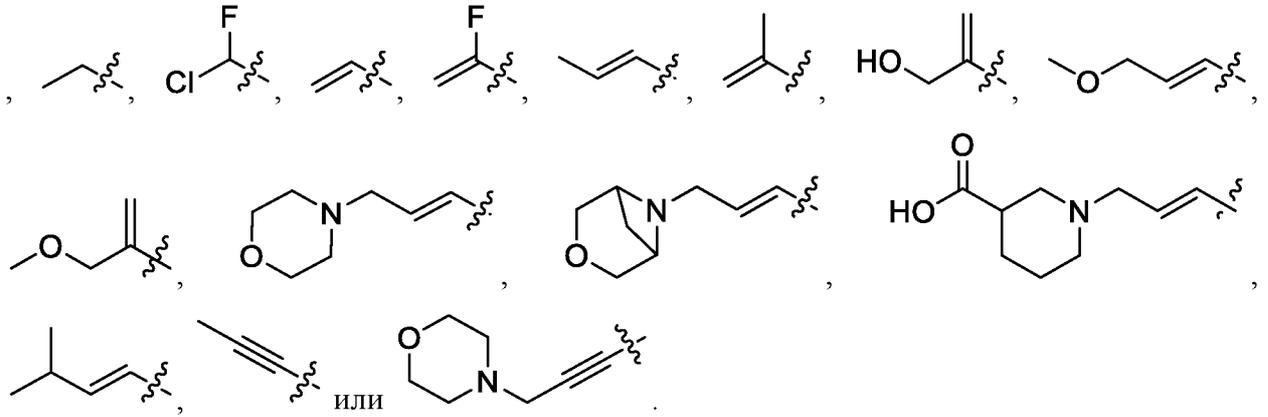
[268] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой C_2-C_6 алкинил, замещенный одним или более 3-7-членными гетероциклоалкилами.

[269] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой пропинил, замещенный одним или более 3-7-членными гетероциклоалкилами.

[270] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой 



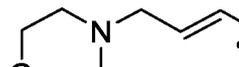
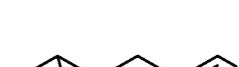
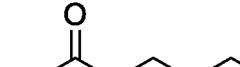
[271] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой , , 

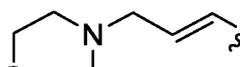
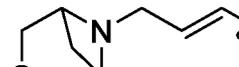


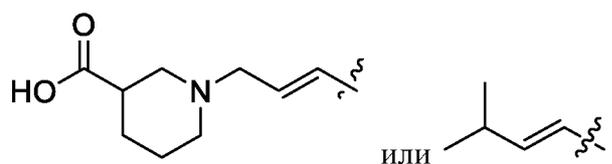
[272] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой 

[273] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой 

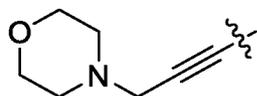
[274] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой  или 

[275] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой , , , , , , , , ,  или 

[276] В некоторых вариантах реализации Т представляет собой , , , , , , , 



[277] В некоторых вариантах реализации T представляет собой или



[278] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой галоген (например, F или Cl).

[279] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой F.

[280] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой Cl.

[281] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой CN, -OH или -NH₂.

[282] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой CN.

[283] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -OH.

[284] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂; где O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂ необязательно замещен одним или более R^{Ta} .

[285] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂; где O-(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂ необязательно замещен одним или более R^{Ta} .

[286] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[287] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил).

[288] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[289] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{Ta} .

C(=O)OH.

[306] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Ta} .

[307] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклоалкил.

[308] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклоалкил, замещенный одним или более R^{Ta} .

[309] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^T представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклоалкил, замещенный одним или более C(=O)OH.

[310] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ta} представляет собой C(=O)OH.

[311] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ta} представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Переменные Ar^1 , R^{A1} , R^{A1a} и R^{A1b}

[312] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ,

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{A1a}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1a} ,

каждый R^{A1a} независимо представляет собой, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1b} ; и

каждый R^{A1b} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂.

[313] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил.

[314] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный одним или более R^{A1} .

[315] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более R^{A1} .

[316] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный

одним или более галогенами, $-OR^{Ala}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкилами})$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и каждый R^{Ala} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; при этом C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[317] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами.

[318] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более F или Cl.

[319] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним F и одним Cl.

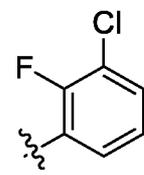
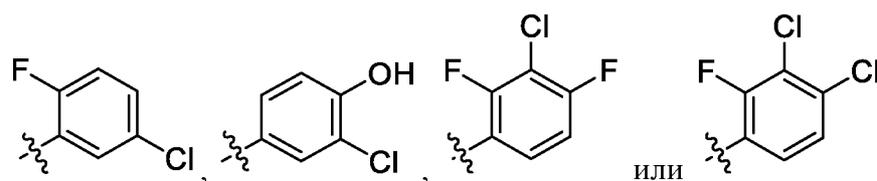
[320] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами, причем фенил дополнительно замещен $-O-(C_6-C_{10} \text{ арилом})$ или $-O-(5-10\text{-членным гетероарилом})$; при этом $-O-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-O-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более галогенами.

[321] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, при этом фенил дополнительно замещен $-O\text{-фенилом}$ или $-O\text{-пиридинилом}$; где $-O\text{-фенил}$ или $-O\text{-пиридинил}$ необязательно замещен одним или более галогенами.

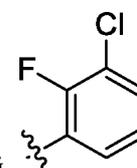
[322] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, при этом фенил дополнительно замещен $-O\text{-фенилом}$; где $-O\text{-фенил}$ необязательно замещен одним или более галогенами.

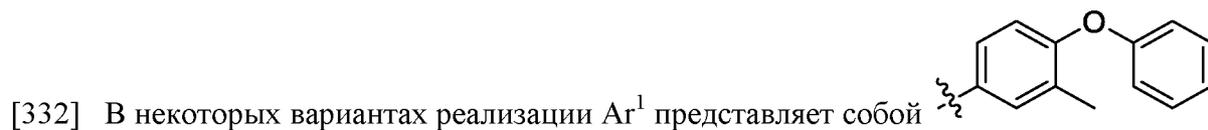
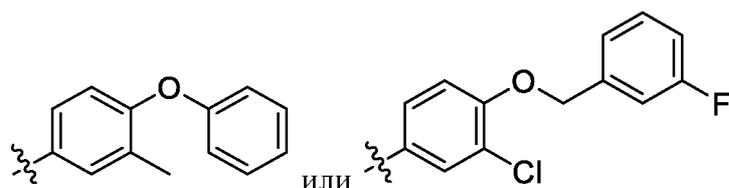
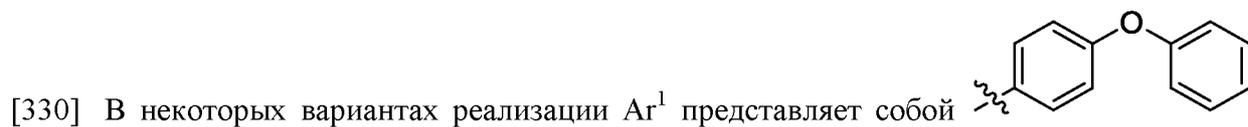
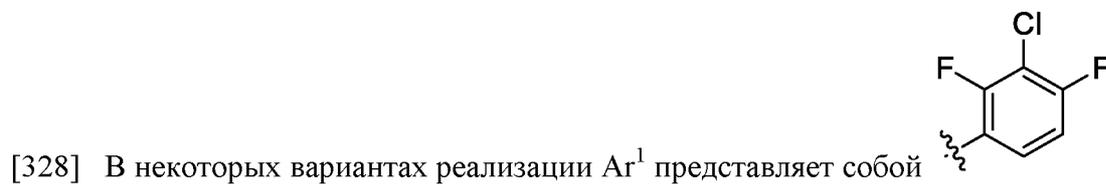
[323] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, при этом фенил дополнительно замещен $-O\text{-пиридинилом}$; где $-O\text{-пиридинил}$ необязательно замещен одним или более галогенами.

[324] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой

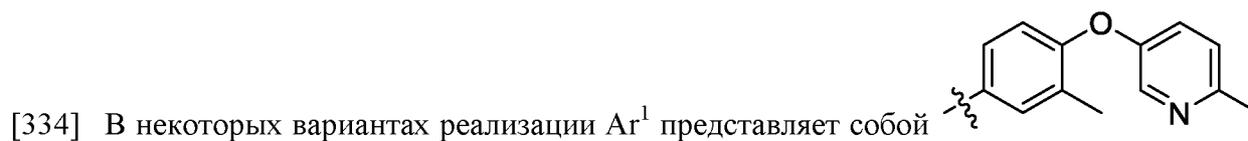
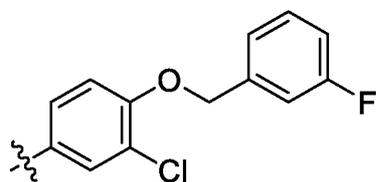


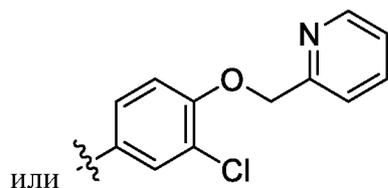
[325] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой



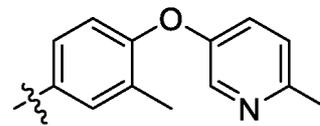


[333] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой

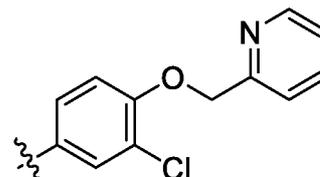




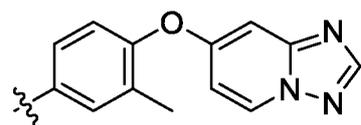
[335] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой



[336] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой



[337] В некоторых вариантах реализации Ar^1 представляет собой



[338] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой галоген (например, F или Cl).

[339] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой F.

[340] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой Cl.

[341] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{A1} представляет собой Cl.

[342] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой CN, -OH или -NH₂.

[343] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -OR^{A1a}.

[344] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-(C₆-C₁₀ арил) или -O-(5-10-членный гетероарил); где -O-(C₆-C₁₀ арил) или -O-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{A1b}.

[345] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-(C₆-C₁₀ арил) или -O-(5-10-членный гетероарил); где -O-(C₆-C₁₀ арил) или -O-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более галогенами.

[346] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой

–О-фенил или –О-пиридинил; где –О-фенил или –О-пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

[347] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой –О-фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[348] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой –О-пиридинил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[349] представляет R^{A1} представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1a} .

[350] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{A1a} .

[351] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более R^{A1a} .

[352] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более C₆-C₁₀ арилами или 5-10-членными гетероарилами, где C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[353] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-R^{A1a}.

[354] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-(C₆-C₁₀ арил) или -O-CH₂-(5-10-членный гетероарил), где -O-CH₂-(C₆-C₁₀ арил) или -O-CH₂-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещено одним или более галогенами.

[355] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-фенил или -O-CH₂-пиридинил, где -O-CH₂-фенил или -O-CH₂-пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

[356] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[357] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-пиридинил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[358] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1} представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1a} .

[359] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{A1a} представляет собой

галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{Alb}.

[360] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Alb}.

[361] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[362] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; где C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

[363] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой фенил или пиридинил; где фенил или пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

[364] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[365] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

[366] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой галоген.

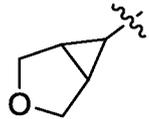
[367] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой F.

[368] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой Cl.

[369] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой Cl.

[370] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой CN, -OH или -NH₂.

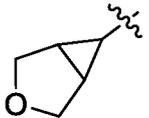
Иллюстративные варианты реализации соединений

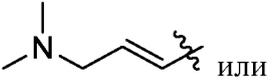
[371] В некоторых вариантах реализации, если Z представляет собой , то

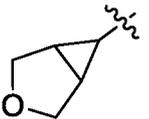
T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^T ; и при этом $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ замещен одним или более R^T

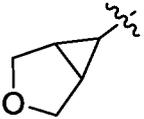
каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN , $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ; и

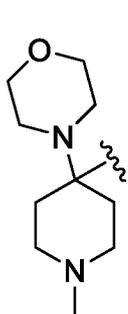
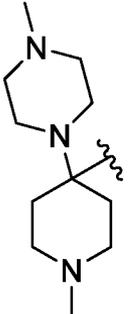
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN , $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

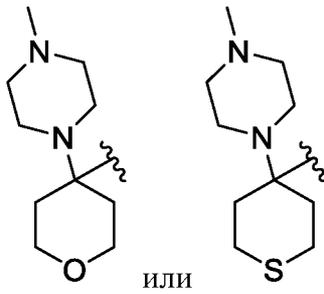
[372] В некоторых вариантах реализации, если Z представляет собой , то T не

представляет собой  или .

[373] В некоторых вариантах реализации, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более галогенами.

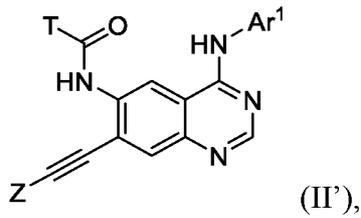
[374] В некоторых вариантах реализации Z не представляет собой .

[375] В некоторых вариантах реализации Z не представляет собой , ,



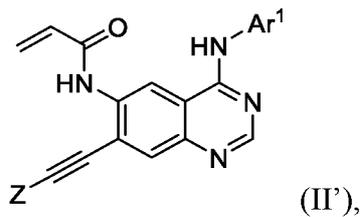
[376] В некоторых вариантах реализации Т не представляет собой

[377] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (II'):



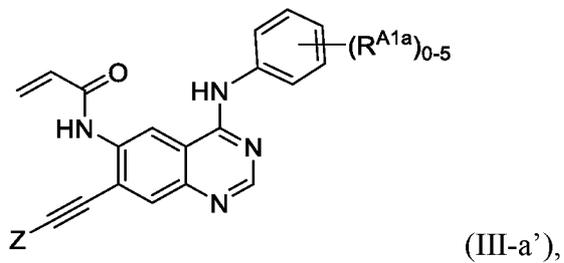
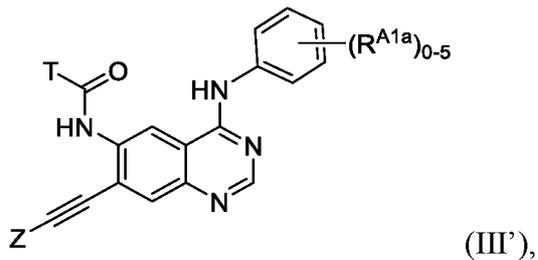
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[378] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (II''):



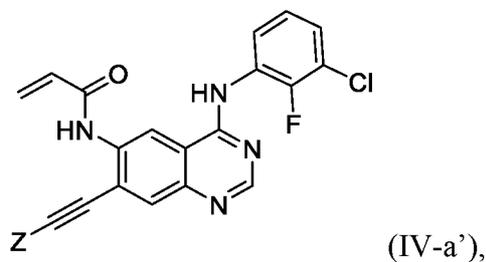
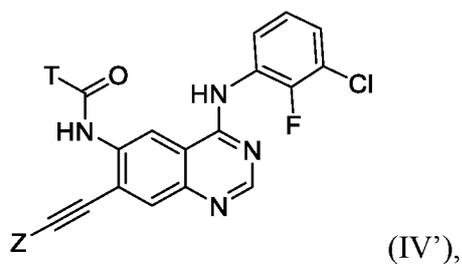
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[379] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (III') или (III'-a):



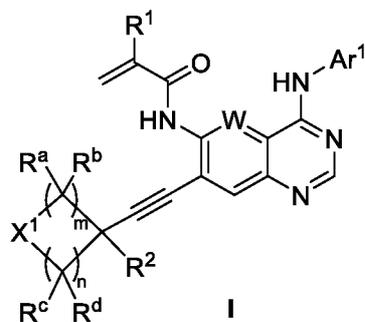
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[380] В некоторых вариантах реализации соединение имеет формулу (IV') или (IV'-a):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[381] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение или фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы I



где

W представляет собой CH или N, предпочтительно CH;

X¹ представляет собой -O-, -S-, -NR³-;

R^a, R^b независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с X¹, если X¹ представляет собой NR³, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²;

R^c, R^d независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил;

R¹ представляет собой H или F;

R² представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, или представляет собой -(CH₂)_q-, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a;

R³ представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2; и

Ar¹ представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, -CF₃, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, гидроксид-С₁₋₅ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₆ арила, C₁₋₆ алкокси-С₅₋₆ гетероарила, амина, амина-С₁₋₄ алкила, C₁₋₆ алкиламина, C₁₋₆ аминалکیل-С₆ арила, C₁₋₆ аминалکیل-С₅₋₆ гетероарила, C₁₋₆ алкоксикарбонила, C₁₋₆ алкоксиаминокарбонила, арил-С₁₋₆ алкокси или С₆ арила.

[382] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I W представляет собой СН.

[383] В некоторых вариантах реализации, если n равен 0, то R² представляет собой –(СН₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

[384] В некоторых вариантах реализации, если n равен 0, то R² представляет собой –(СН₂)_q–, который образует кольцо с R³.

[385] В некоторых вариантах реализации n равен 0, и R² представляет собой –(СН₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

[386] В некоторых вариантах реализации n равен 0, и R² представляет собой –(СН₂)_q–, который образует кольцо с R³.

[387] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I X¹ представляет собой –О– или –NR³–, более предпочтительно –NR³–.

[388] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^b всегда представляет собой водород, так что только R^a может не быть водородом. Например, R^b может представлять собой водород, и R^a может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила или трет-бутила, или –(СН₂)–, или –(СН₂)₂–, который образует кольцо с R². Предпочтительно, R^b может представлять собой водород, и R^a может представлять собой метил или –(СН₂)–, или –(СН₂)₂–, который образует кольцо с R². Кроме того, оба R^a и R^b могут представлять собой водород.

[389] В некоторых вариантах реализации кольцо, частью которого является X¹, является моноциклом или бициклом.

[390] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^c всегда представляет собой водород, так что только R^d может не быть водородом. Например, R^c может представлять собой водород, и R^d может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила или трет-бутила. Предпочтительно, R^c может представлять собой водород, и R^d может представлять собой метил. Кроме того, оба R^c и R^d могут представлять собой водород.

[391] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R¹ представляет собой

водород.

[392] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^b , R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^1 , R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[393] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[394] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[395] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 или R^a . Например, R^2 может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила или трет-бутила, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a . Предпочтительно, R^2 может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила или изо-бутила, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a . Более предпочтительно, R^2 может представлять собой метил.

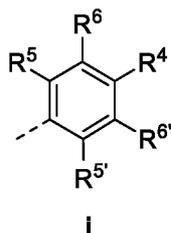
[396] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^3 представляет собой водород или метил, или R^3 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^2 .

[397] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[398] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I X^1 может образовывать гетероцикл с атомом углерода, с которым напрямую связан R^2 . Например, X^1 может образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации

соединения формулы I X¹ может образовывать замещенный или незамещенный оксетанил, тиатанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиопиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, оксепанил, тиепанил, азепанил, азабицикло[2,2.1]гептан или азабицикло[2,2.2]октан, предпочтительно азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, более предпочтительно азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

[399] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I Ag¹ имеет формулу i, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкил, гидроксид-C₁₋₅ алкил, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-C₆ арил, C₁₋₆ алкокси-C₅₋₆ гетероарил, амино-C₁₋₄ алкил, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ аминоалкил-C₆ арил, C₁₋₆ аминоалкил-C₅₋₆ гетероарил, C₁₋₆ алкоксикарбонил, C₁₋₆ алкоксиаминокарбонил, арил-C₁₋₆ алкокси или C₆ арил;

R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'} независимо друг от друга представляют собой водород -CF₃ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[400] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag¹ имеет формулу i, то R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, гидроксид-C₁₋₅ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₆ арил, C₁₋₄ алкокси-C₅₋₆ гетероарил, амино-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ аминоалкил-C₆ арил, C₁₋₄ аминоалкил-C₆ гетероарил, C₁₋₄ алкоксикарбонил, C₁₋₄ алкоксиаминокарбонил или C₆ арил.

[401] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag¹ имеет формулу i, то R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₆ арил, C₁₋₄ алкокси-C₅₋₆ гетероарил или C₆ арил.

[402] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag¹ имеет формулу i, то R⁴ обычно представляет собой водород, фтор, хлор, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, н-гексил, изо-гексил, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, н-пентокси, изо-пентокси, н-гексокси, изо-гексокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, гидроксиметил, гидроксипропил, г гидроксипропил,

гидроксипентил, гидроксипентил, метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, метоксипентил, метоксигексил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, этоксипентил, этоксигексил, пропоксиметил, пропоксиэтил, пропоксипропил, пропоксибутил, пропоксипентил, пропоксигексил, бутоксиметил, бутоксиэтил, бутоксипропил, бутоксибутил, бутоксипентил, бутоксигексил, пентоксиметил, пентоксиэтил, пентоксипропил, пентоксибутил, пентоксипентил, пентоксигексил, гексоксиметил, гексоксиэтил, гексоксипропил, гексоксибутил, гексоксипентил, гексоксигексил, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил, аминопентил, аминогексил, метиламино, этиламино, пропиламино, бутиламино, пентиламино, гексиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил, гексоксикарбонил, метоксиаминокарбонил, этоксиаминокарбонил, пропоксиаминокарбонил, бутоксиаминокарбонил, пентоксиаминокарбонил, гексоксиаминокарбонил, фенилметокси, фенилэтокси, фенилпропокси, фенилбутокси, фенилпенокси, фенилгексокси, м-фторфенилметокси, м-фторфенил-фенилэтокси, м-фторфенил-фенилпропокси, м-фторфенил-фенилбутокси, м-фторфенил-фенилпентокси, м-фторфенил-фенилгексокси, пиридинилметокси, пиридинилэтокси, пиридинилпропокси, пиридинилбутокси, пиридинилпентокси, пиридинилгексокси, фенил, пиридинил или нафтил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i , то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксипентил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, аминопентил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил.

[403] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i , то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидроксипентил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил, аминопентил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-4} аминоалкил- C_6 гетероарил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил.

[404] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i , то Ag^1 содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 или $R^{6'}$ могут быть водородом.

[405] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, то R^1 может представлять собой водород, и/или R^2 может представлять собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

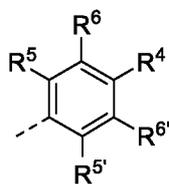
[406] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[407] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[408] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[409] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу i, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[410] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I Ag^1 имеет формулу ii-1, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



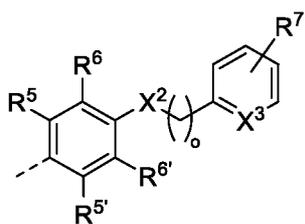
ii-1

где

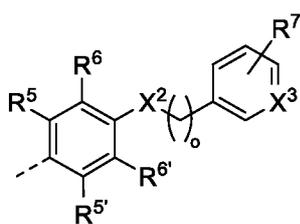
R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

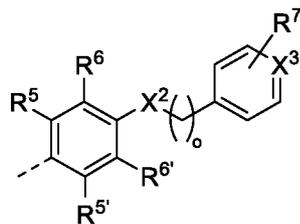
[411] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I Ag^1 имеет формулу ii-2, ii-3 или ii-4, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



ii-2



ii-3



ii-4

где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

o равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[412] Специалистам в данной области техники понятно, что если X^3 означает CH, то R^7 обычно также может быть связан с указанным атомом углерода, так что X^3 может представлять собой CR^7 . Предпочтительно, соответствующий арил или гетероарил замещен только одним R^7 . Кроме того, следует понимать, что если X^3 представляет собой N, то R^7 обычно может не быть связан с N.

[413] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[414] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[415] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то o равен 1.

[416] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[417] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[418] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

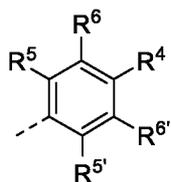
[419] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[420] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-

членное кольцо.

[421] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[422] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, так что Ar^1 имеет формулу ii-1a или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



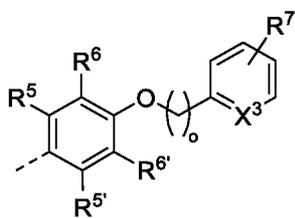
ii-1a

где

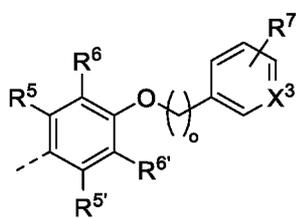
R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

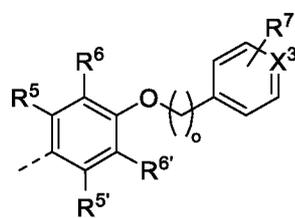
[423] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, так что Ar^1 имеет формулу ii-2a, ii-3a или ii-4a или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



ii-2a



ii-3a



ii-4a

где

X^3 представляет собой CH или N, предпочтительно N;

n равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[424] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[425] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то n равен 1.

[426] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[427] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[428] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

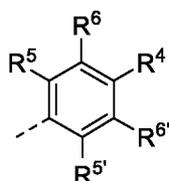
[429] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[430] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[431] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[432] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[433] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N, так что Ar^1 имеет формулу ii-1b или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



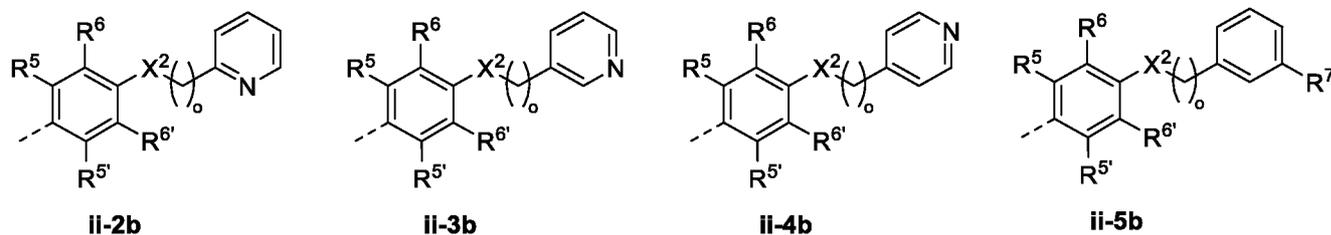
ii-1b

где

R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[434] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N, так что Ag^1 имеет формулу ii-2b, ii-3b, ii-4b, ii-5b или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe, предпочтительно O;

o равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[435] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[436] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то o равен 1.

[437] В некоторых соединениях I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[438] В некоторых соединениях формулы I, если Ag^1 представляет собой ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^7 представляет собой F.

[439] В некоторых соединениях формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[440] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

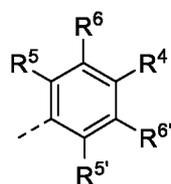
[441] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное

кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[442] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[443] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[444] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, и X^3 представляет собой N, так что Ag^1 имеет формулу ii-1c или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



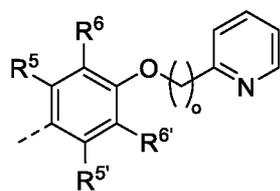
ii-1c

где

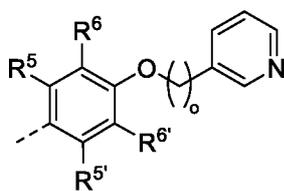
R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

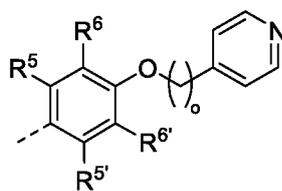
[445] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, и X^3 представляет собой N, так что Ag^1 имеет формулу ii-2c, ii-3c, ii-4c, ii-5c или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



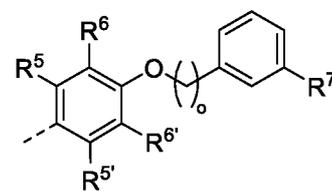
ii-2c



ii-3c



ii-4c



ii-5c

где

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[446] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[447] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то o равен 1.

[448] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[449] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^7 представляет собой F.

[450] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

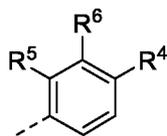
[451] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[452] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[453] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[454] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[455] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I Ag^1 имеет формулу iii-1 или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



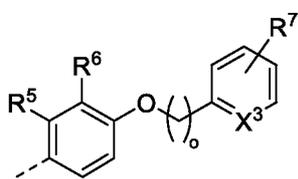
iii-1

где

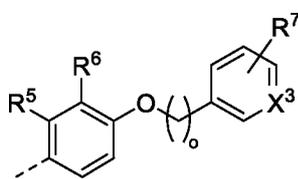
R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

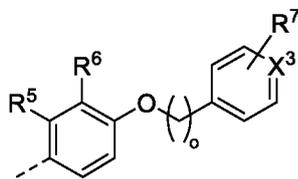
[456] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I Ag^1 имеет формулу iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7 или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



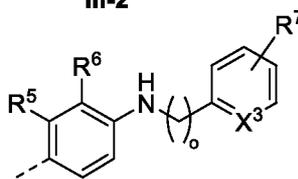
iii-2



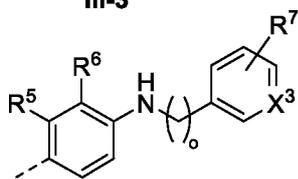
iii-3



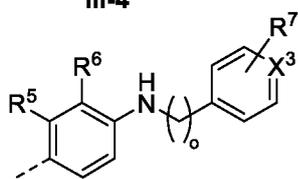
iii-4



iii-5



iii-6



iii-7

где

X^3 представляет собой CH или N, предпочтительно N;

o равен 0 или 1;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[457] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и R^5 и R^6 представляют собой водород.

[458] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то o равен 1.

[459] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ag^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R^5 представляет собой F, и/или R^6

представляет собой F или Cl.

[460] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, то R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[461] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

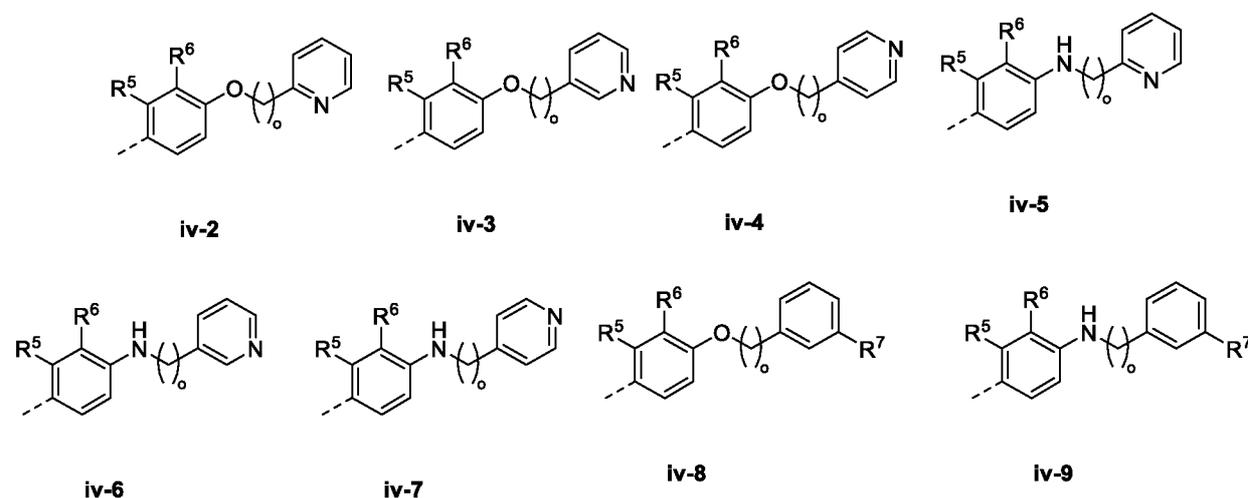
[462] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

[463] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[464] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[465] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[466] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N, так что Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6 или iv-7, или X^3 представляет собой C, так что Ar^1 имеет формулу iv-8 или iv-9,



где

о равен 0 или 1;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[467] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и R^5 и R^6 представляют собой водород.

[468] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то о равен 1.

[469] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[470] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^7 представляет собой F.

[471] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

[472] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^c и R^d представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-1, iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^b , R^c и R^d представляют собой водород.

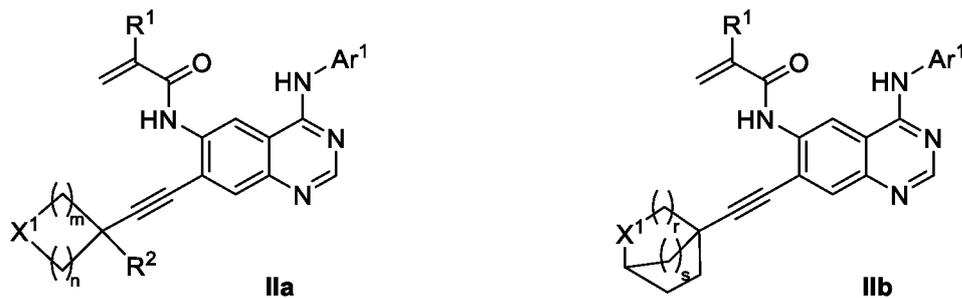
[473] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, в котором один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 5-членное кольцо.

[474] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, в которой один из R^a образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

[475] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, в которой один из R^2 образует кольцо с R^3 , то образованное кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, или 5- или 6-членное кольцо, или 6-членное кольцо.

[476] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение

или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы IIa или IIb



где

X^1 представляет собой $-O-$, $-NR^3-$;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно метил, или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 ;

R^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой $-(CH_2)_p-$, который образует кольцо с R^2 ;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

r равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2;

p равен 0 или 1;

s равен 1 или 2; и

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминалکیل- C_6 арила, C_{1-6} аминалکیل- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила.

[477] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IIa или IIb X^1 представляет собой $-NR^3-$.

[478] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IIa или IIb R^1 представляет собой водород.

[479] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IIa или IIb R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 . например, R^2 может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила или трет-бутила, R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 . Предпочтительно, R^2 может быть выбран из метила, этила, н-

пропила, изо-пропила, н-бутила или изо-бутила, R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 . Более предпочтительно, R^2 может представлять собой метил, R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[480] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб R^3 представляет собой водород или метил, представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^2 .

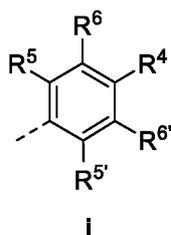
[481] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб X^1 представляет собой NR^3 .

[482] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[483] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб g равен 0, и s равен 1 или 2, или g равен 1, и s равен 1 или 2, или g равен 0 или 1, и s равен 1, или g равен 0 или 1, и s равен 2.

[484] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб X^1 может образовывать гетероцикл с атомом углерода, с которым напрямую связан R^2 . например, X^1 может образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл или гетеробикацикл. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I X^1 может образовывать замещенный или незамещенный оксетанил, тиатанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиопиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, оксепанил, тиепанил, азепанил, азабицикло[2,2.1]гептан или азабицикло[2,2.2]октан, предпочтительно азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, более предпочтительно азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

[485] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ar^1 имеет формулу i или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[486] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i, то R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-4} аминоалкил- C_6 гетероарил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил.

[487] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i, то R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил или C_6 арил.

[488] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i, то R^4 обычно представляет собой водород, фтор, хлор, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, н-гексил, изо-гексил, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, н-пентокси, изо-пентокси, н-гексокси, изо-гексокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, гидроксиметил, гидроксипентил, г гидроксипропил, гидроксипентил, гидроксипентил, метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, метоксипентил, метоксигексил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, этоксипентил, этоксигексил, пропоксиметил, пропоксиэтил, пропоксипропил, пропоксибутил, пропоксипентил, пропоксигексил, бутоксиметил, бутоксиэтил, бутоксипропил, бутоксибутил, бутоксипентил, бутоксигексил, пентоксиметил, пентоксиэтил, пентоксипропил, пентоксибутил, пентоксипентил, пентоксигексил, гексоксиметил, гексоксиэтил, гексоксипропил, гексоксибутил, гексоксипентил, гексоксигексил, аминметил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил, аминопентил, аминогексил, метиламино, этиламино, пропиламино, бутиламино, пентиламино, гексиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил, гексоксикарбонил, метоксиаминокарбонил, этоксиаминокарбонил, пропоксиаминокарбонил, бутоксиаминокарбонил,

пентоксиаминокарбонил, гексоксиаминокарбонил, фенилметокси, фенилэтокси, фенилпропокси, фенилбутокси, фенилпенокси, фенилгексокси, м-фторфенилметокси, м-фторфенил-фенилэтокси, м-фторфенил-фенилпропокси, м-фторфенил-фенилбутокси, м-фторфенил-фенилпентокси, м-фторфенил-фенилгексокси, пиридинилметокси, пиридинилэтокси, пиридинилпропокси, пиридинилбутокси, пиридинилпентокси, пиридинилгексокси, фенил, пиридинил или нафтил.

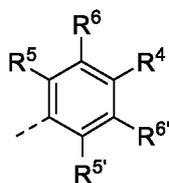
[489] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i , то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксигруппа- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил.

[490] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i , то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидроксигруппа- C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-4} аминоалкил- C_6 гетероарил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил.

[491] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i , то Ag^1 содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 или $R^{6'}$ могут быть водородом.

[492] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу i , то R^1 может представлять собой водород, и/или R^2 может представлять собой метил, или может представлять собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[493] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ag^1 имеет формулу $ii-1$ или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



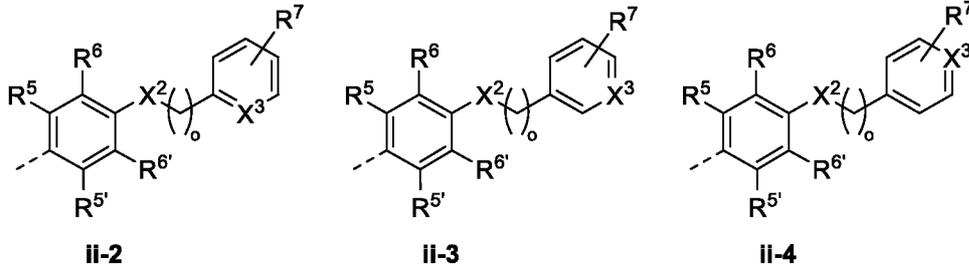
ii-1

где

R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[494] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ag^1 имеет формулу ii-2, ii-3 или ii-4, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

o равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[495] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[496] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то o равен 1.

[497] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[498] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^2 представляет собой метил, или представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

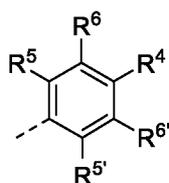
[499] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[500] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2,

и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[501] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IIb, если Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, то g равен 0, и s равен 1 или 2, или g равен 1, и s равен 1 или 2, или g равен 0 или 1, и s равен 1, или g равен 0 или 1, и s равен 2.

[502] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, так что Ar^1 имеет формулу ii-1a или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



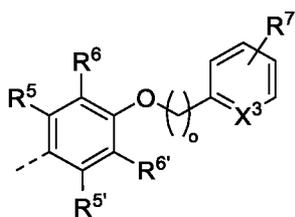
ii-1a

где

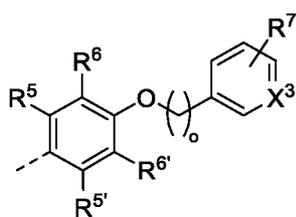
R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

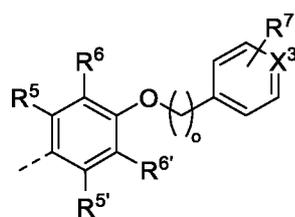
[503] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой O, так что Ar^1 имеет формулу ii-2a, ii-3a или ii-4a или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



ii-2a



ii-3a



ii-4a

где

X^3 представляет собой CH или N, предпочтительно N;

n равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[504] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IIa или IIb, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[505] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то o равен 1.

[506] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

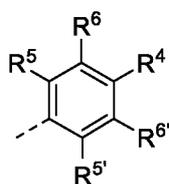
[507] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[508] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то R^2 представляет собой метил, или представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[509] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ar^1 имеет формулу ii-a-1, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[510] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1a, ii-2a, ii-3a или ii-4a, то g равен 0, и s равен 1 или 2, или g равен 1, и s равен 1 или 2, или g равен 0 или 1, и s равен 1, или g равен 0 или 1, и s равен 2.

[511] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб X^3 представляет собой N, так что Ar^1 имеет формулу ii-1b, или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



ii-1b

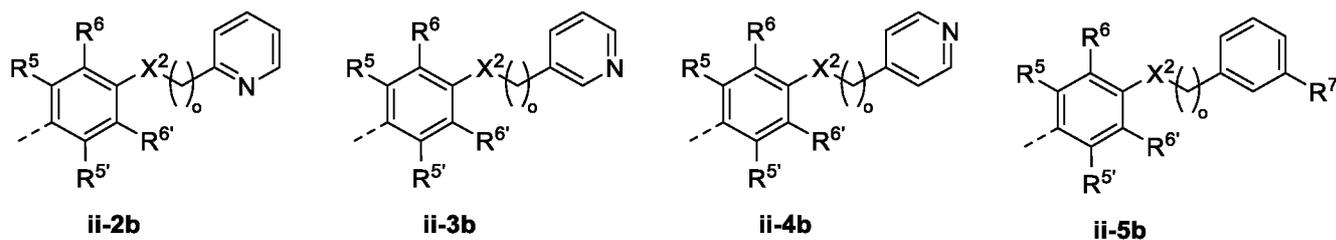
где

R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[512] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб X^3 представляет собой N, так что Ar^1 имеет формулу ii-2b, ii-3b, ii-4b, ii-5b, или ее

фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe, предпочтительно O;

o равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[513] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[514] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то o равен 1.

[515] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

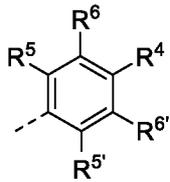
[516] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^7 представляет собой F.

[517] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b, ii-4b или ii-5b, то R^2 представляет собой метил, или представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[518] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[519] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1b, ii-2b, ii-3b или ii-4b, то r равен 0, и s равен 1 или 2, или r равен 1, и s равен 1 или 2, или r равен 0 или 1, и s равен 1, или r равен 0 или 1, и s равен 2.

[520] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ag^1 имеет формулу ii-1с или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



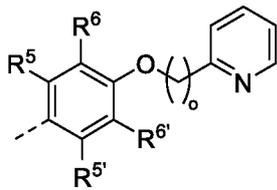
ii-1c

где

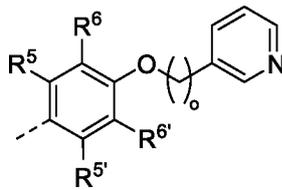
R^4 представляет собой водород, F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

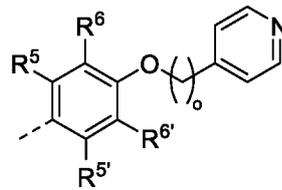
[521] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб X^2 представляет собой O, и X^3 представляет собой N, так что Ag^1 имеет формулу ii-2с, ii-3с, ii-4с, ii-5с или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



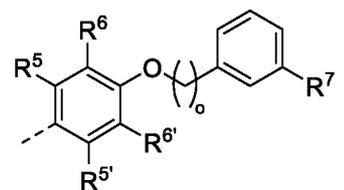
ii-2c



ii-3c



ii-4c



ii-5c

где

o равен 0 или 1;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[522] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород.

[523] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то o равен 1.

[524] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[525] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^7 представляет собой F.

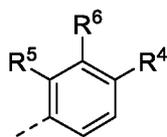
[526] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag^1 имеет

формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с, ii-4с или ii-5с, то R^2 представляет собой метил, или представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[527] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ar^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[528] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб, если Ar^1 имеет формулу ii-1с, ii-2с, ii-3с или ii-4с, r равен 0, и s равен 1 или 2, или r равен 1, и s равен 1 или 2, или r равен 0 или 1, и s равен 1, или r равен 0 или 1, и s равен 2.

[529] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ar^1 имеет формулу iii-1 или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



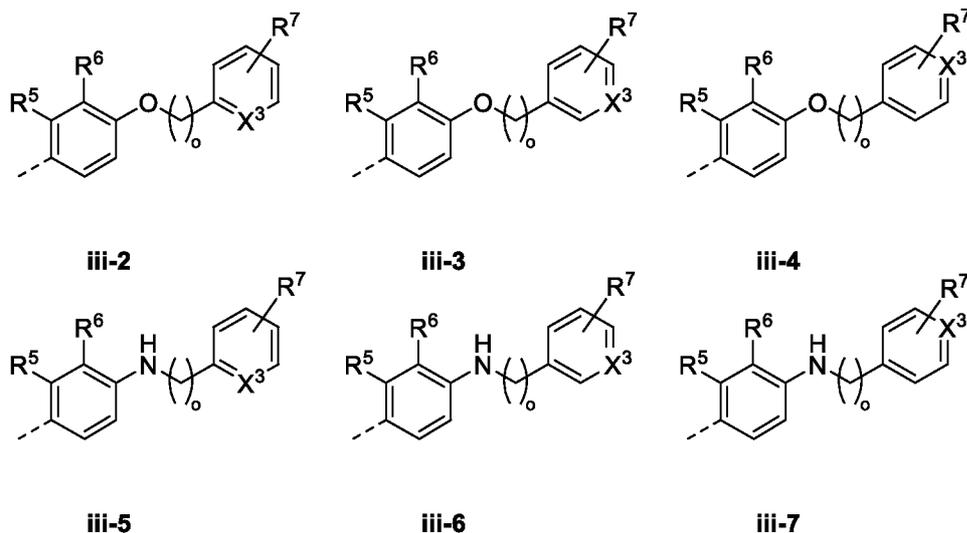
iii-1

где

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F, Cl.

[530] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб Ar^1 имеет формулу iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7 или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X³ представляет собой СН или N, предпочтительно N;

o равен 0 или 1;

R⁵, R⁶ независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R⁷ представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[531] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R⁵ и R⁶ независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃, F или Cl, и R^{5'} и R^{6'} представляют собой водород.

[532] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то o равен 1.

[533] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R⁵ представляет собой F, и/или R⁶ представляет собой F или Cl.

[534] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, то R⁷ представляет собой водород, если X³ представляет собой N, и/или R⁷ представляет собой F, если X³ представляет собой СН.

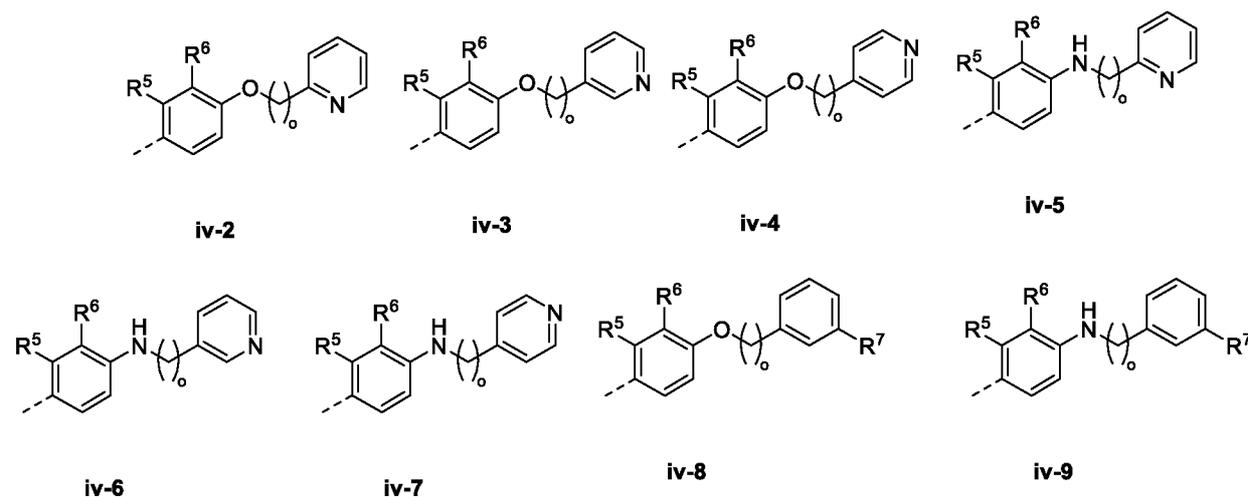
[535] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, то R² представляет собой метил, или представляет собой -(CH₂)- или -(CH₂)₂-, который образует кольцо с R³.

[536] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ag¹ имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или

3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[537] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб, если Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, то g равен 0, и s равен 1 или 2, или g равен 1, и s равен 1 или 2, или g равен 0 или 1, и s равен 1, или g равен 0 или 1, и s равен 2.

[538] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N, так что Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6 или iv-7, или X^3 представляет собой C, так что Ar^1 имеет формулу iv-8 или iv-9,



где

o равен 0 или 1;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

[539] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и R^5 и R^6 представляют собой водород.

[540] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то o равен 1.

[541] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

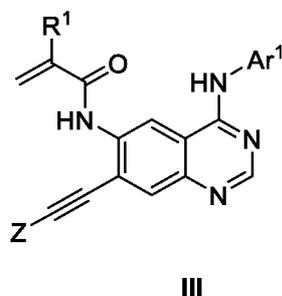
[542] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^7 представляет собой F.

[543] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па или Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то R^2 представляет собой метил, или представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

[544] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Па, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то n равен 0, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 0, и m равен 1 или 2; или n равен 1, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1, и m равен 1 или 2; или n равен 2, и m равен 1, 2, или 3; или n равен 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 0, 1 или 2, и m равен 1; или n равен 1 или 2, и m равен 1, 2 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 2; или n равен 1 или 2, и m равен 1 или 3; или n равен 1 или 2, и m равен 2 или 3.

[545] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Пб, если Ar^1 имеет формулу iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, то r равен 0, и s равен 1 или 2, или r равен 1, и s равен 1 или 2, или r равен 0 или 1, и s равен 1, или r равен 0 или 1, и s равен 2.

[546] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы III,

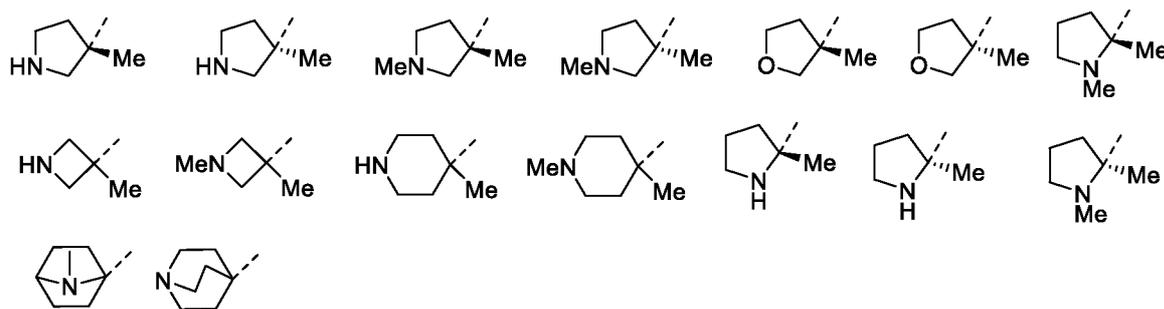


где

R^1 представляет собой H или F;

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арила, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила;

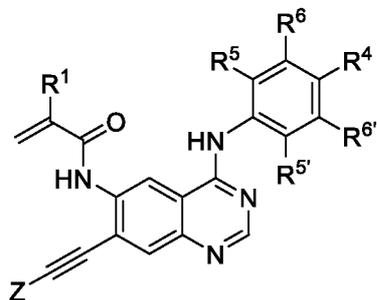
Z выбран из



[547] В некоторых вариантах реализации соединения формулы III R^1 представляет собой

водород.

[548] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы IV,



IV

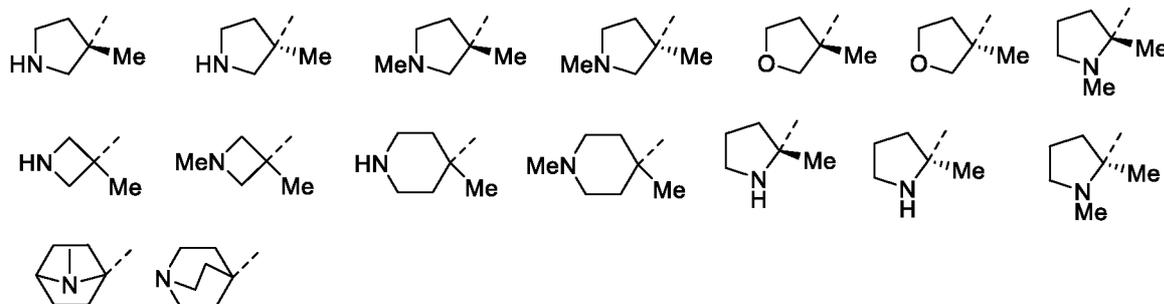
где

R^1 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

Z выбран из



[549] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-4} аминоалкил- C_6 гетероарил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил.

[550] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил или C_6 арил.

[551] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV Ar^4 обычно

представляет собой водород, фтор, хлор, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, н-гексил, изо-гексил, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, н-пентокси, изо-пентокси, н-гексокси, изо-гексокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипентил, гидроксигексил, метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, метоксипентил, метоксигексил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, этоксипентил, этоксигексил, пропоксиметил, пропоксиэтил, пропоксипропил, пропоксибутил, пропоксипентил, пропоксигексил, бутоксиметил, бутоксиэтил, бутоксипропил, бутоксибутил, бутоксипентил, бутоксигексил, пентоксиметил, пентоксиэтил, пентоксипропил, пентоксибутил, пентоксипентил, пентоксигексил, гексоксиметил, гексоксиэтил, гексоксипропил, гексоксибутил, гексоксипентил, гексоксигексил, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил, аминопентил, аминогексил, метиламино, этиламино, пропиламино, бутиламино, пентиламино, гексиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил, гексоксикарбонил, метоксиаминокарбонил, этоксиаминокарбонил, пропоксиаминокарбонил, бутоксиаминокарбонил, пентоксиаминокарбонил, гексоксиаминокарбонил, фенилметокси, фенилэтокси, фенилпропокси, фенилбутокси, фенилпенокси, фенилгексокси, м-фторфенилметокси, м-фторфенил-фенилэтокси, м-фторфенил-фенилпропокси, м-фторфенил-фенилбутокси, м-фторфенил-фенилпентокси, м-фторфенил-фенилгексокси, пиридинилметокси, пиридинилэтокси, пиридинилпропокси, пиридинилбутокси, пиридинилпентокси, пиридинилгексокси, фенил, пиридинил или нафтил.

[552] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и R^5 и R^6 представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, amino- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} aminoалкил- C_6 арил, C_{1-6} aminoалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил.

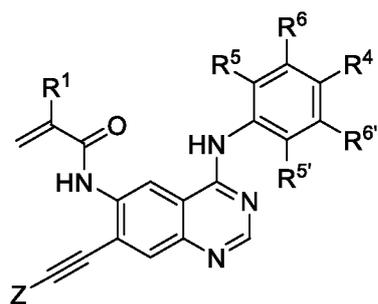
[553] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и R^5 и R^6 представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси- C_6 арил, C_{1-4} алкокси- C_{5-6} гетероарил, amino- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} aminoалкил- C_6

арил, C₁₋₄ аминоалкил-C₆ гетероарил, C₁₋₄ алкоксикарбонил, C₁₋₄ алкоксиаминокарбонил или C₆ арил.

[554] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV Ar¹ содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶ или R^{6'} могут быть водородом.

[555] В некоторых вариантах реализации соединения формулы IV R¹ может представлять собой водород.

[556] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы V-1,



V-1

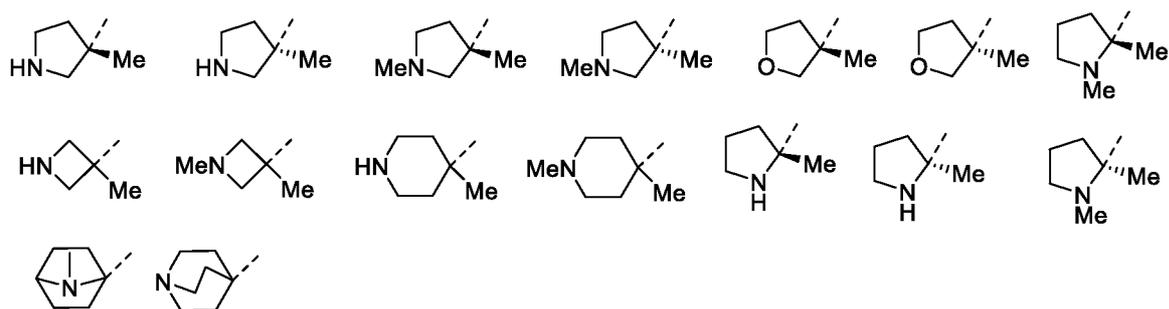
где

R¹ представляет собой H или F;

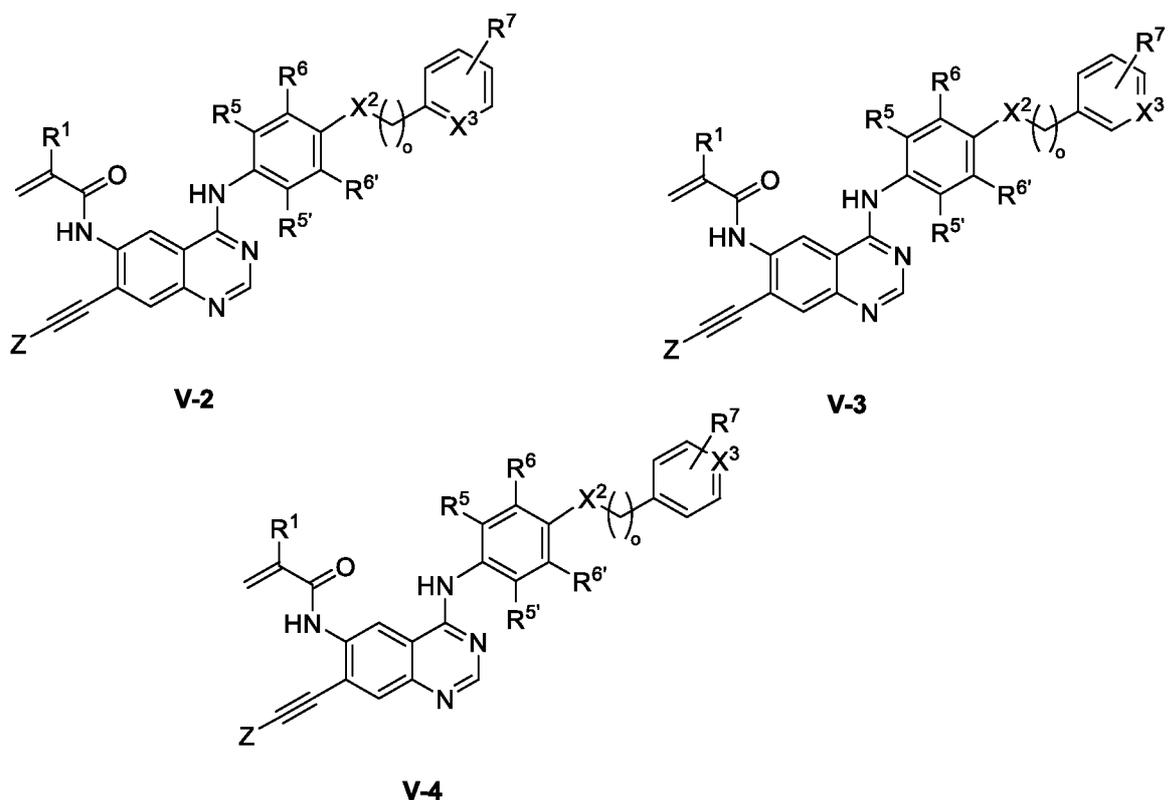
R⁴ представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'} независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃ или галоген, предпочтительно F или Cl;

Z выбран из



[557] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы V-2, V-3 или V-4,



где

X^2 представляет собой O или NH, или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

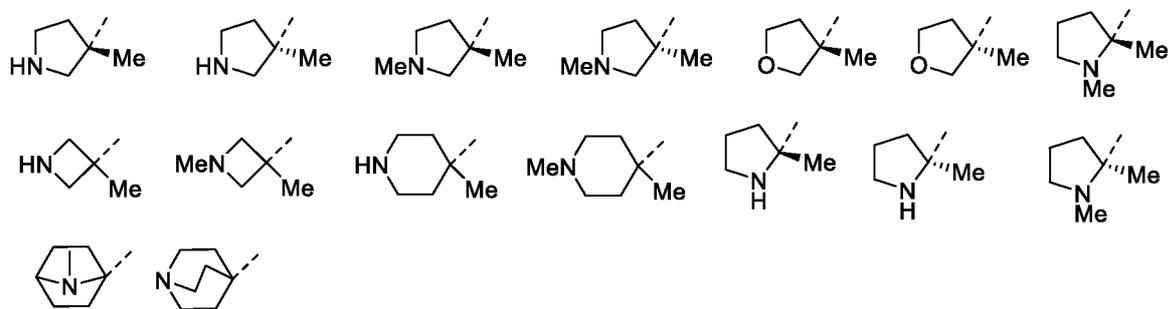
R^1 представляет собой H или F;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

\circ равен 0 или 1;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[558] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

[559] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, хлор или

фтор.

[560] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

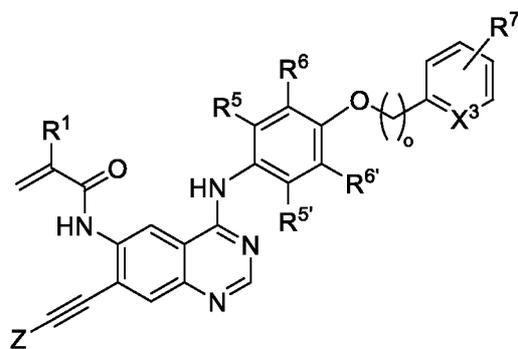
[561] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 Ar^1 содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 или $R^{6'}$ могут быть водородом.

[562] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

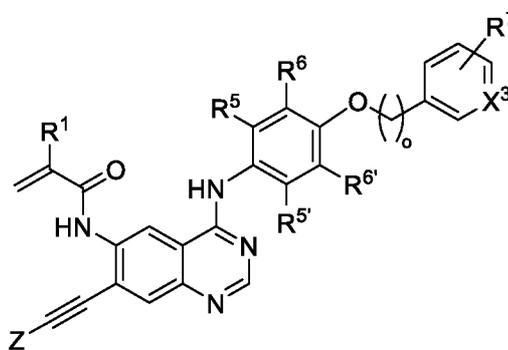
[563] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 o равен 1.

[564] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2, V-3 или V-4 R^1 может представлять собой водород.

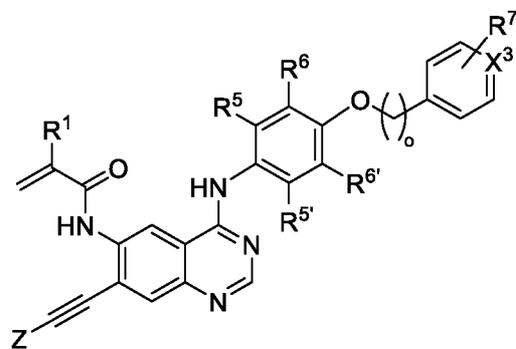
[565] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-2, V-3 или V-4 X^2 представляет собой O, что приводит к образованию соединения или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров формулы V-2a, V-3a или V-4a,



V-2a



V-3a



V-4a

где

X^3 представляет собой CH или N;

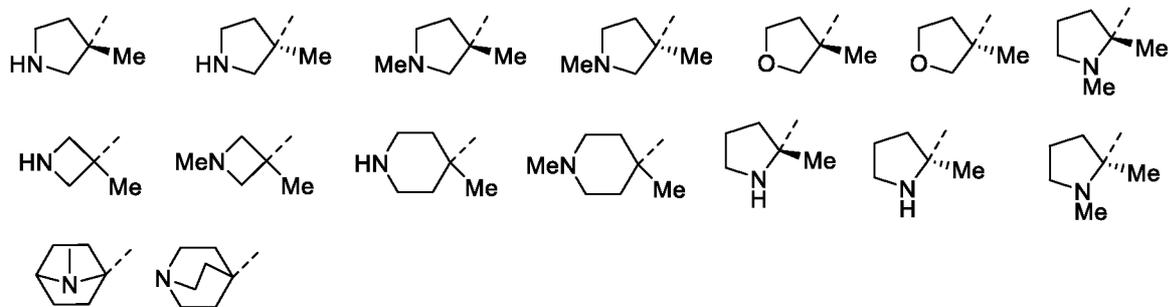
R^1 представляет собой H или F;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

α равен 0 или 1;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[566] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а R^4 представляет собой водород, фтор или хлор.

[567] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

[568] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

[569] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а Ar^1 содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 или $R^{6'}$ могут быть водородом.

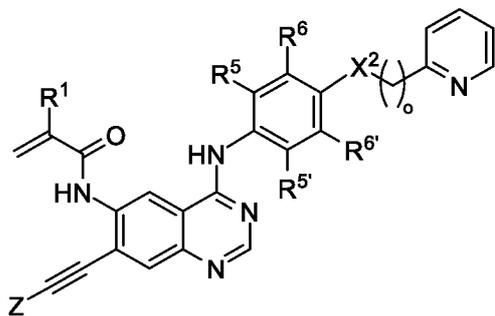
[570] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[571] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а α равен 1.

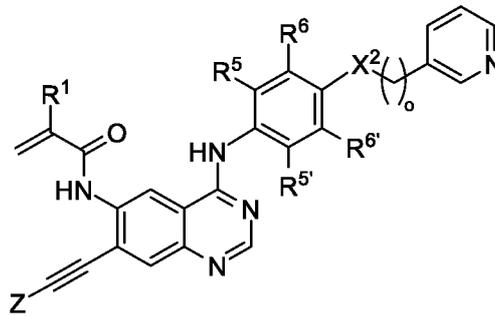
[572] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2а, V-3а или V-4а R^1 может представлять собой водород.

[573] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-2, V-3 или V-4, X^3 представляет собой N, что приводит к получению соединения или его фармацевтически

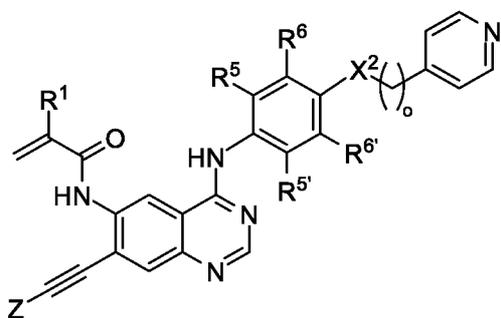
приемлемых солей или стереоизомеров формулы V-2b, V-3b, V-4b, или X³ представляет собой C, что приводит к получению соединения или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров формулы V-5b



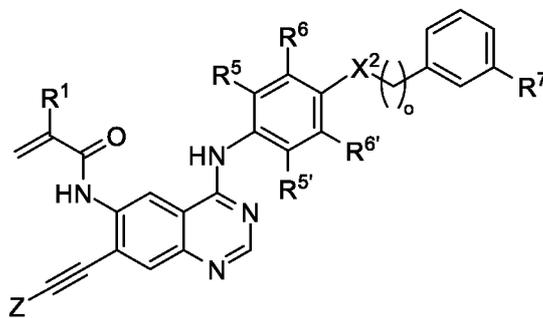
V-2b



V-3b



V-4b



V-5b

где

X² представляет собой O, NH или NMe;

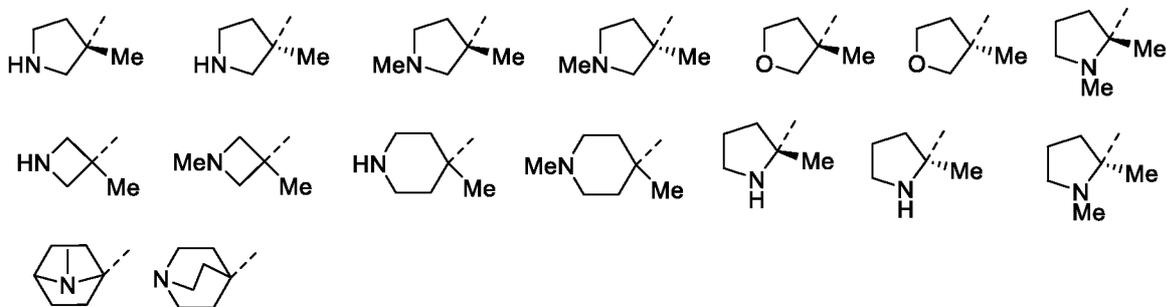
R¹ представляет собой H или F;

R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'} независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃ или галоген, предпочтительно F или Cl;

o равен 0 или 1;

R⁷ представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[574] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b R⁴ представляет собой водород, фтор, хлор.

[575] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

[576] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$, F или Cl, и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ представляют собой водород. Предпочтительно, R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-4} алкокси, гетероарил- C_{1-4} алкокси или арил.

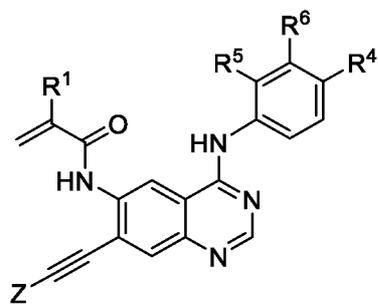
[577] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b Ar^1 содержит только 1, 2 или 3 заместителя, которые не являются водородом. Таким образом, по меньшей мере два из R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 или $R^{6'}$ могут представлять собой водород.

[578] В некоторых вариантах реализации V-2b, V-3b, V-4b или V-5b, α равен 1.

[579] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b R^7 представляет собой F.

[580] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V-1, V-2b, V-3b, V-4b или V-5b R^1 может представлять собой водород.

[581] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VI-1



VI-1

где

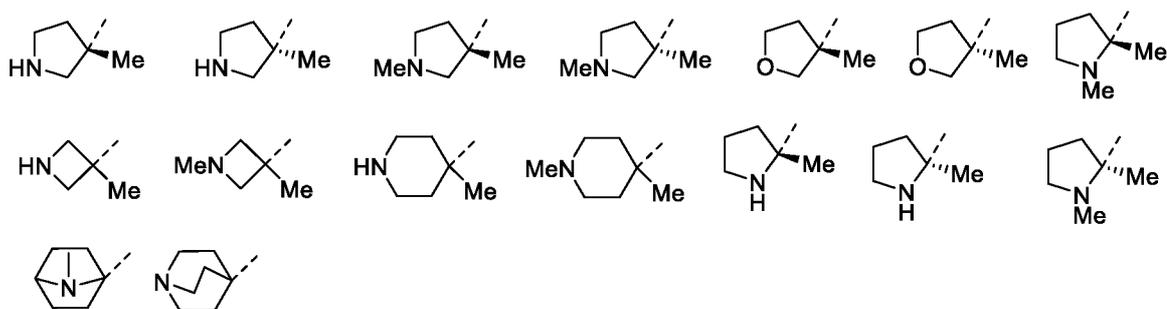
R^1 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

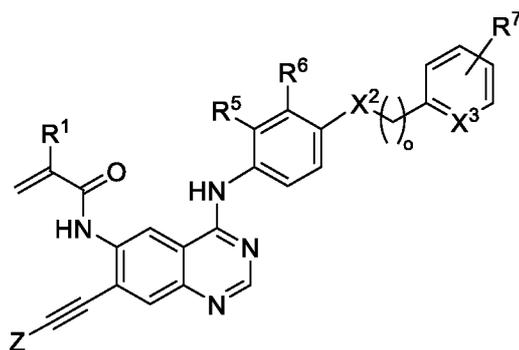
R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

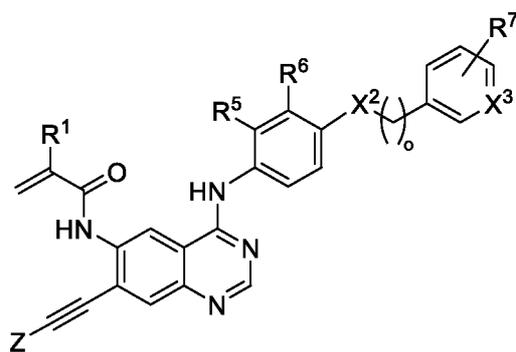
Z выбран из



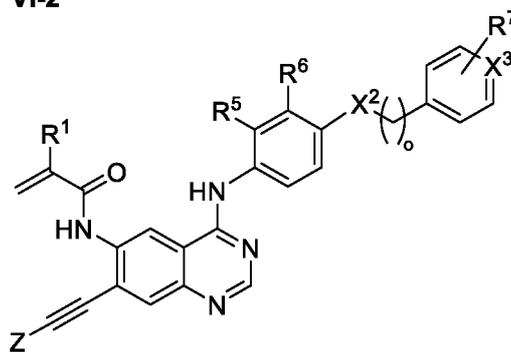
[582] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VI-2, VI-3 или VI-4



VI-2



VI-3



VI-4

где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

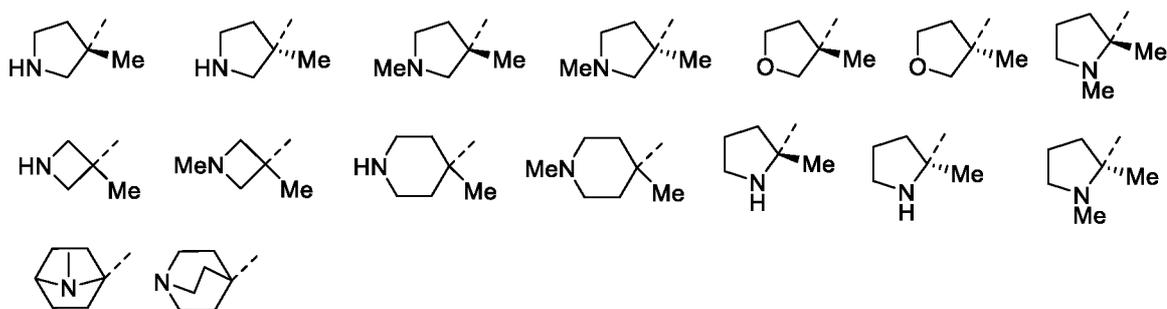
R^1 представляет собой H или F;

n равен 0 или 1;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[583] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4 R^4 представляет собой водород, хлор или фтор.

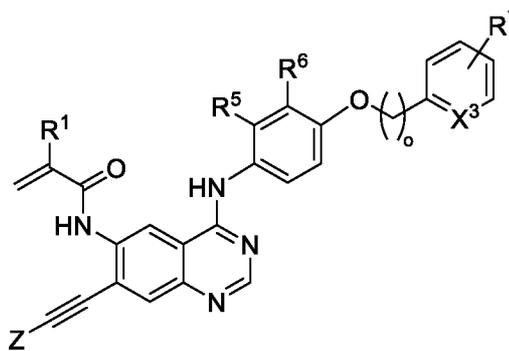
[584] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4 o равен 1.

[585] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4 R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

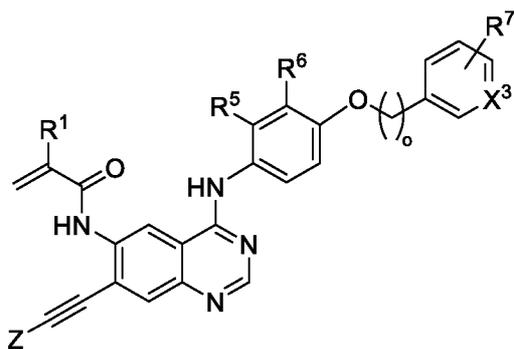
[586] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4 R^7 представляет собой водород, если X^3 представляет собой N, и/или R^7 представляет собой F, если X^3 представляет собой CH.

[587] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4 R^1 может представлять собой водород.

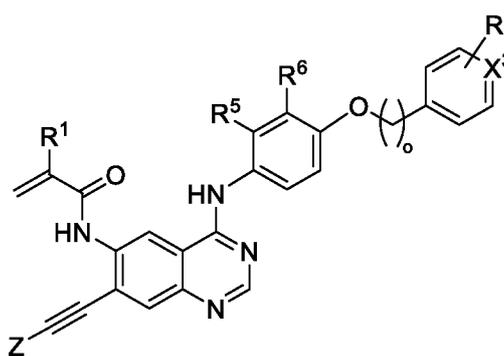
[588] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-2, VI-3 или VI-4 X^2 представляет собой O, что приводит к получению соединения или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров формулы VI-2а, VI-3а или VI-4а



VI-2a



VI-3a



VI-4a

где

X^3 представляет собой CH или N;

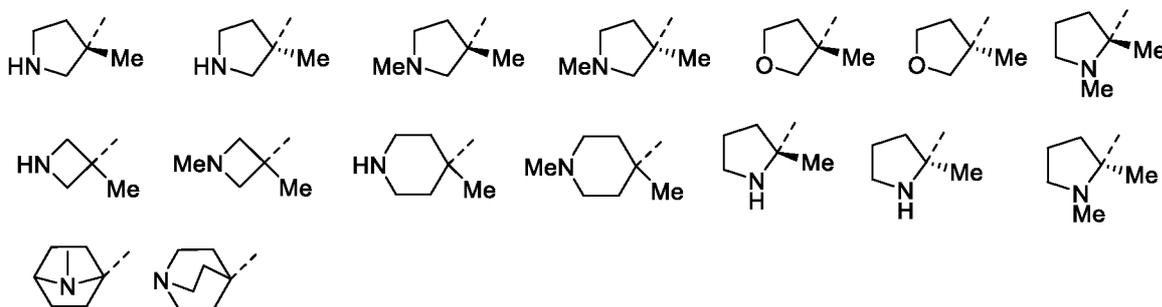
R^1 представляет собой H или F;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

o равен 0 или 1;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[589] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2a, VI-3a или VI-4a, R^4 представляет собой водород, фтор или хлор.

[590] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2a, VI-3a или VI-4a o равен 1.

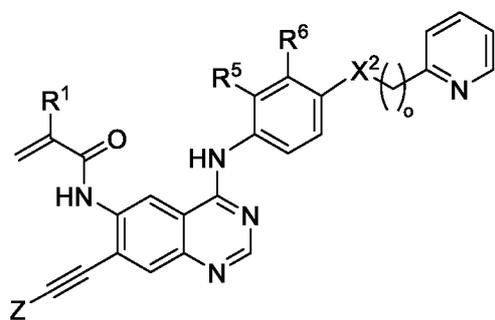
[591] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2a, VI-3a или VI-

4a R⁵ представляет собой F, и/или R⁶ представляет собой F или Cl.

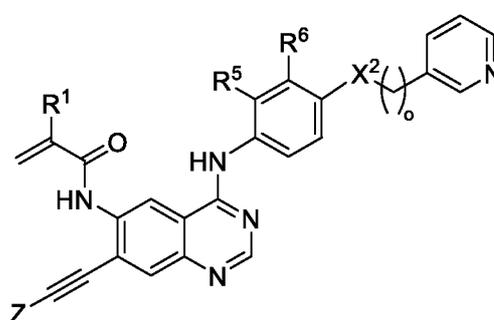
[592] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2a, VI-3a или VI-4a R⁷ представляет собой водород, если X³ представляет собой N, и/или R⁷ представляет собой F, если X³ представляет собой CH.

[593] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2a, VI-3a или VI-4a R¹ может представлять собой водород.

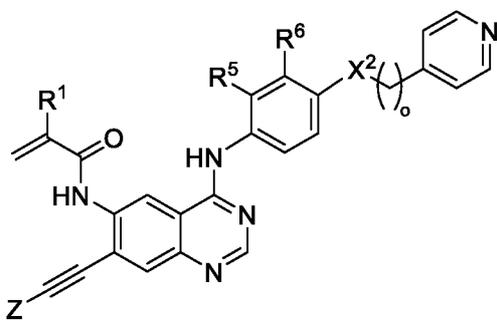
[594] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-2, VI-3 или VI-4, X³ представляет собой N, что приводит к получению соединения или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров формулы VI-2b, VI-3b или VI-4b, или X³ представляет собой C, что приводит к получению соединения или его фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров формулы VI-5b



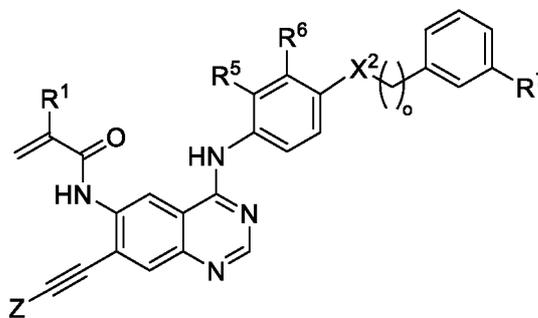
VI-2b



VI-3b



VI-4b



VI-5b

где

X² представляет собой O, NH или NMe

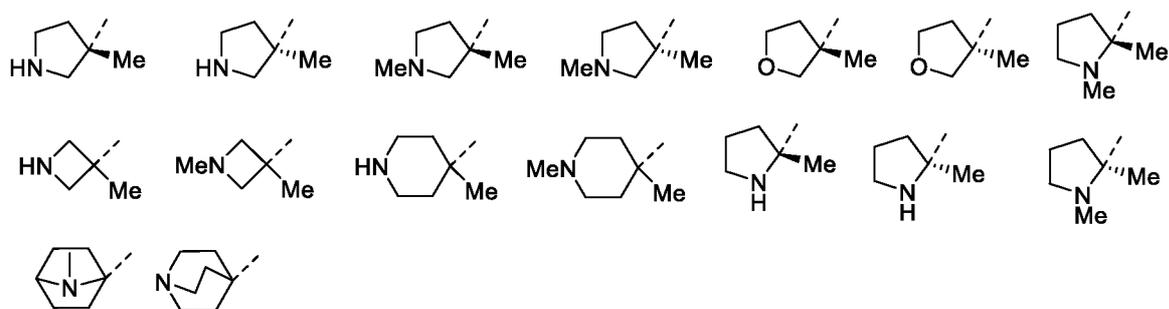
R¹ представляет собой H или F;

R⁵, R⁶ независимо друг от друга представляют собой водород, -CF₃ или галоген, предпочтительно F или Cl;

o равен 0 или 1;

R⁷ представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[595] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2b, VI-3b, VI-4b или VI-5b R^4 представляет собой водород, фтор или хлор.

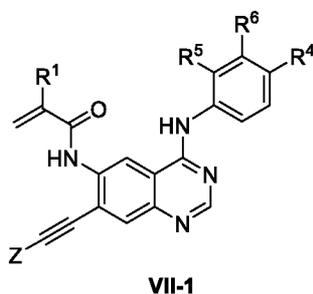
[596] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2b, VI-3b, VI-4b или VI-5b α равен 1.

[597] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1b, VI-2b, VI-3b, VI-4b или VI-5b R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[598] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2b, VI-3b, VI-4b или VI-5b R^7 представляет собой F.

[599] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VI-1, VI-2b, VI-3b, VI-4b или VI-5b R^1 может представлять собой водород.

[600] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VII-1



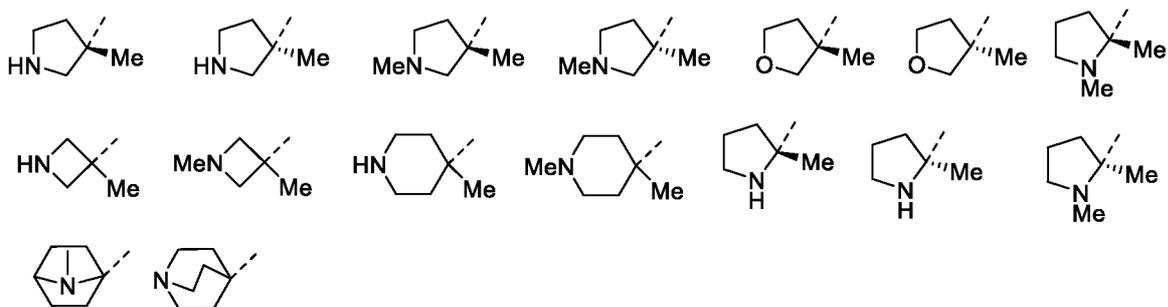
где

R^1 представляет собой H или F, предпочтительно H;

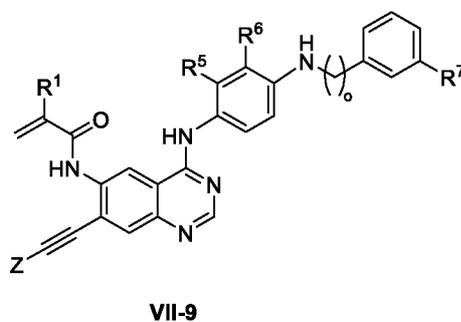
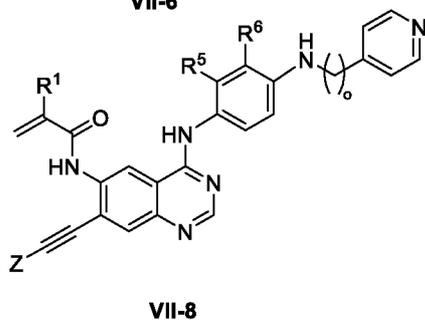
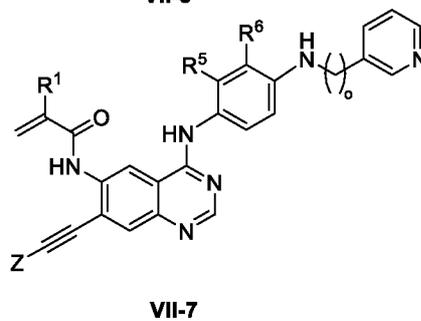
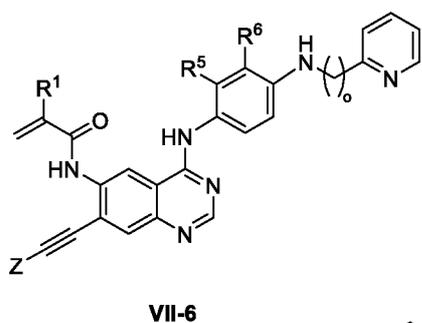
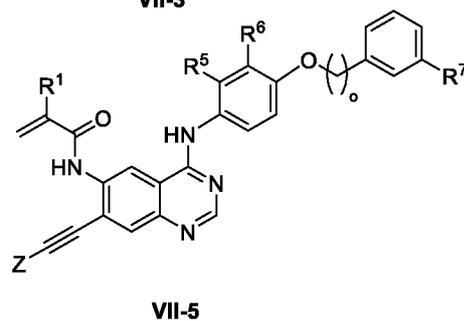
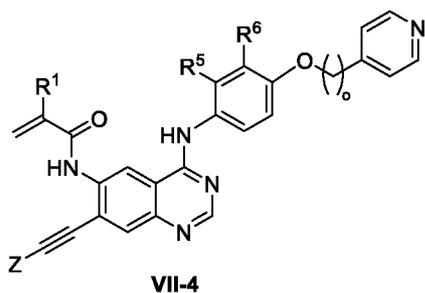
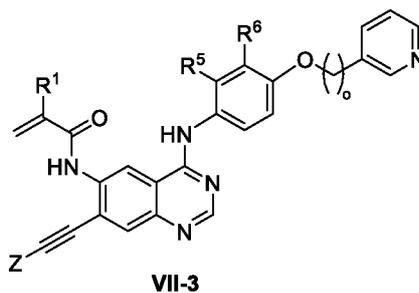
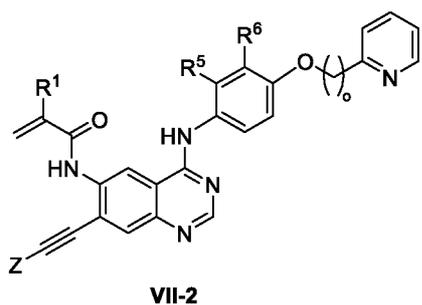
R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

Z выбран из



[601] В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложено соединение или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры формулы VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9



где

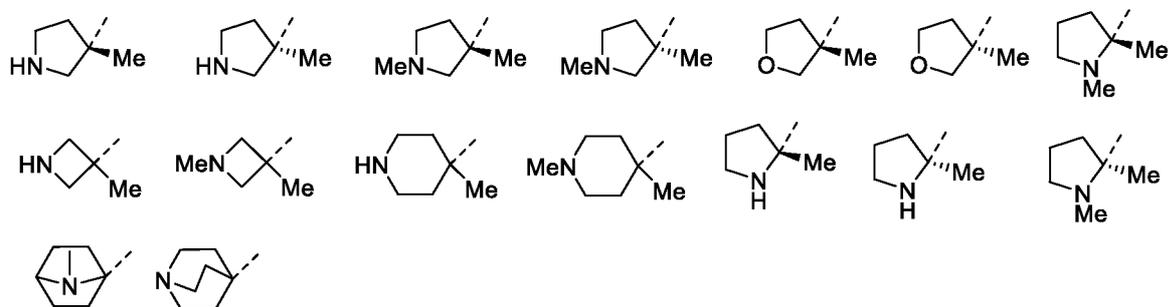
R^1 представляет собой H или F, предпочтительно H;

o равен 0 или 1;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



[602] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4 VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9 R^4 представляет собой водород, фтор или хлор.

[603] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9 α равен 1.

[604] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9 R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

[605] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9 R^7 представляет собой F.

[606] В некоторых вариантах реализации соединения формулы VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9 R^1 может представлять собой водород.

[607] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[608] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[609] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.

[610] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в Таблице 1, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[611] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

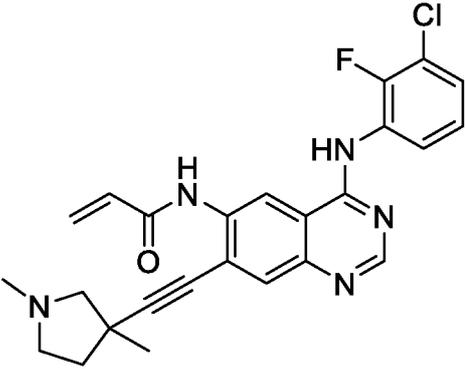
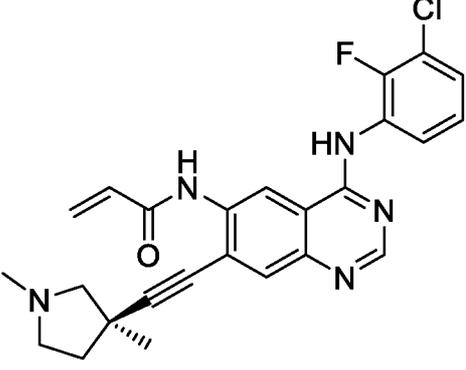
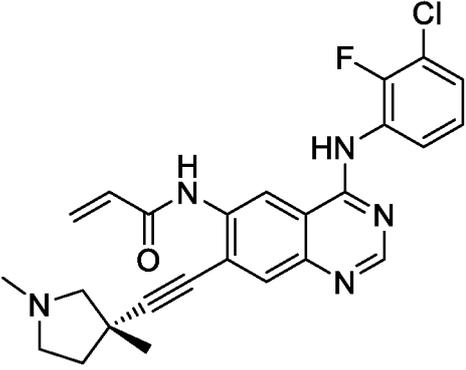
[612] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в таблице 1.

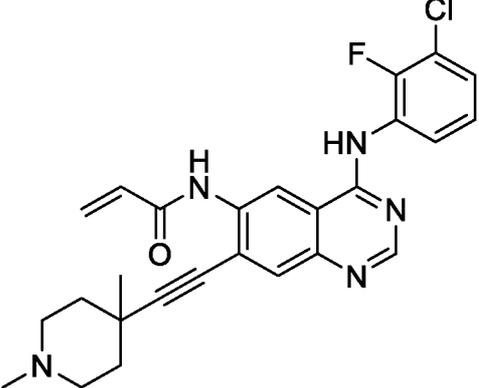
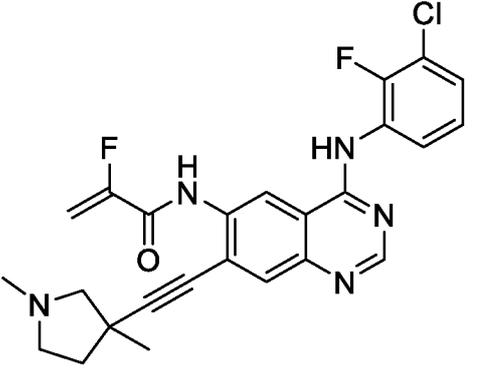
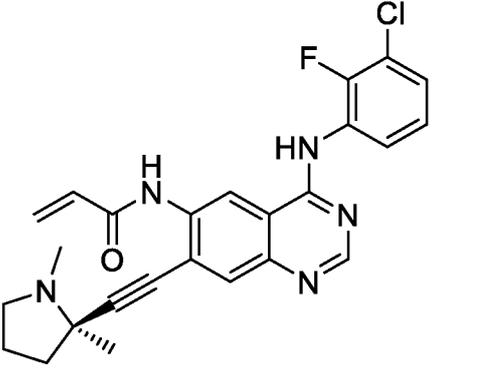
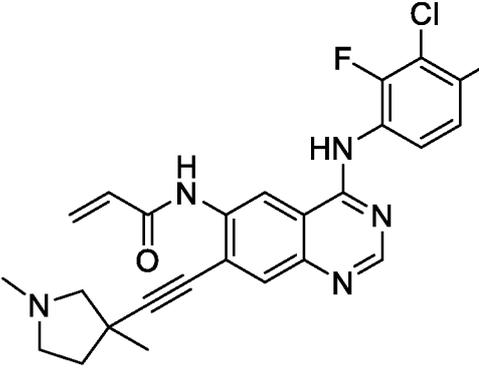
[613] В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из соединений, описанных в таблице 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

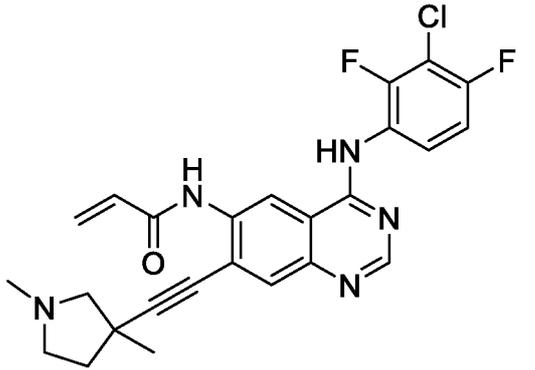
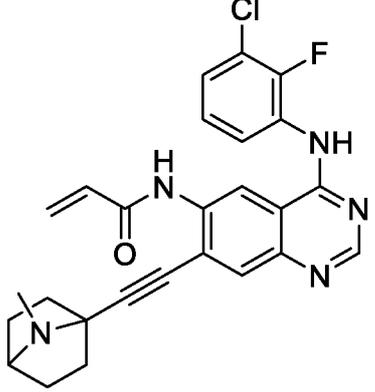
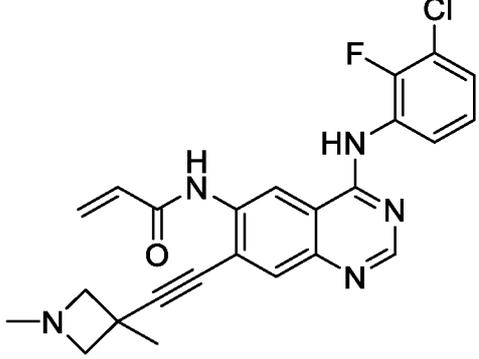
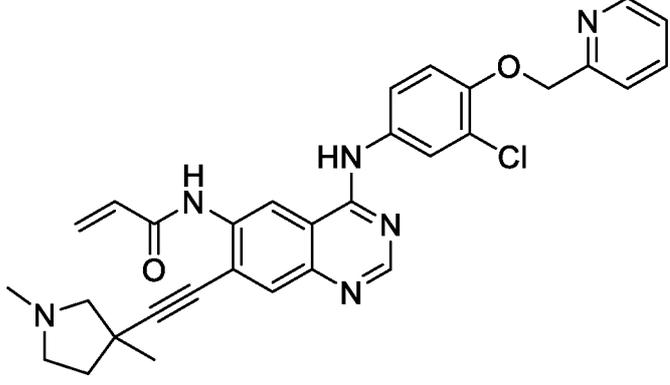
[614] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[615] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 2.

Таблица 1

№ соединения	Структура
1	
2	
3	

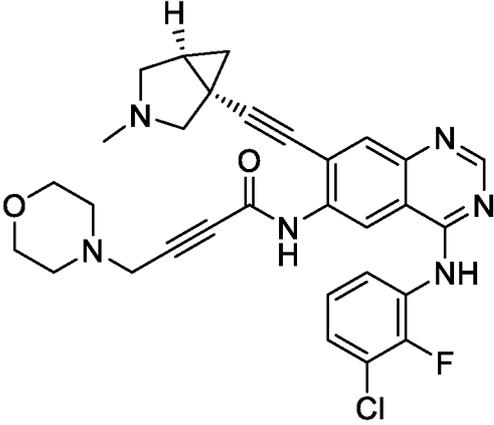
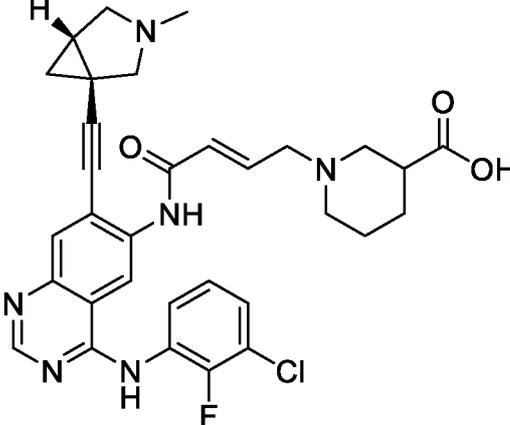
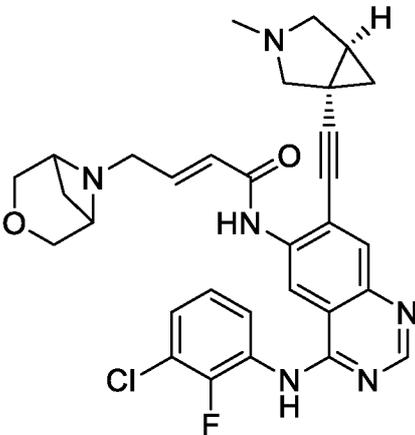
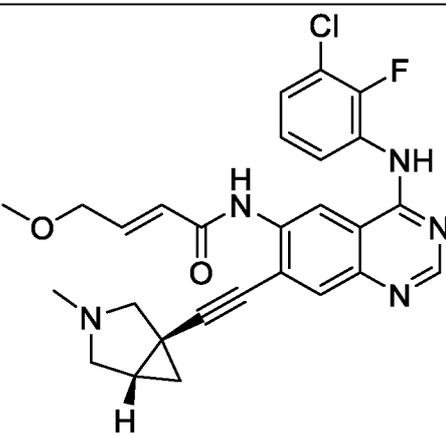
№ соединения	Структура
4	 <chem>CC1CCN(C1)C#CC2=CC=C(N3=NC=NC=C3Nc4ccc(Cl)cc4)C(=O)NCC=C</chem>
5	 <chem>CC1CCN1C#CC2=CC=C(N3=NC=NC=C3Nc4ccc(Cl)cc4)C(=O)NCC(F)=C</chem>
6	 <chem>CC1CCN(C1)C#CC2=CC=C(N3=NC=NC=C3Nc4ccc(Cl)cc4)C(=O)NCC=C</chem>
7	 <chem>CC1CCN(C1)C#CC2=CC=C(N3=NC=NC=C3Nc4cc(Cl)c(Cl)cc4)C(=O)NCC=C</chem>

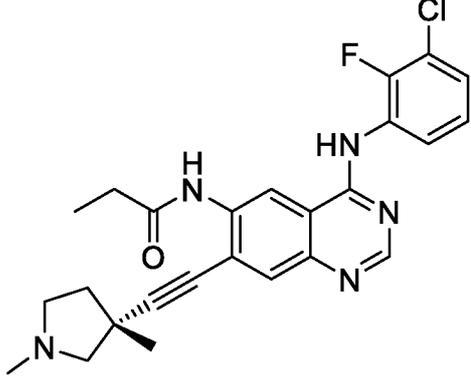
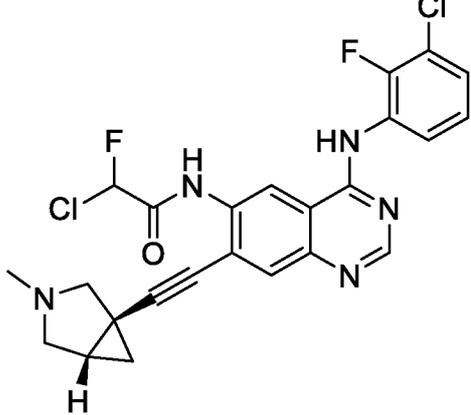
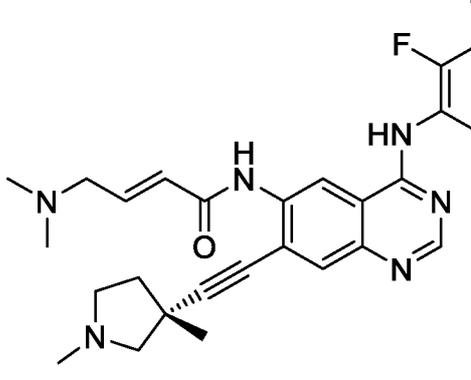
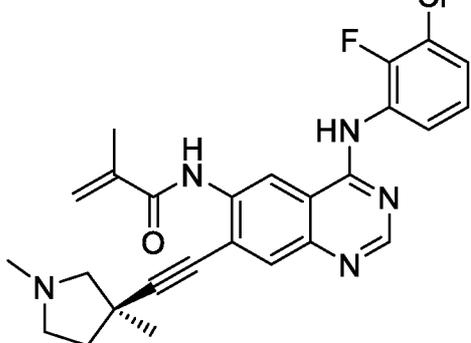
№ соединения	Структура
8	
10	
11	
12	

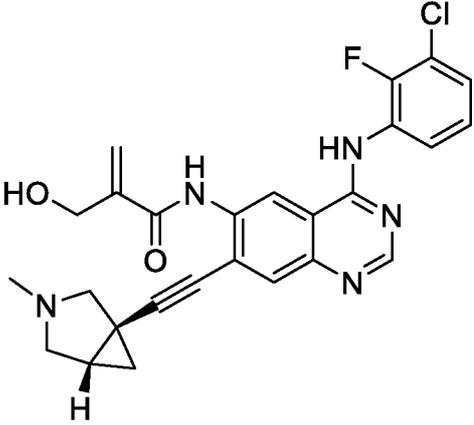
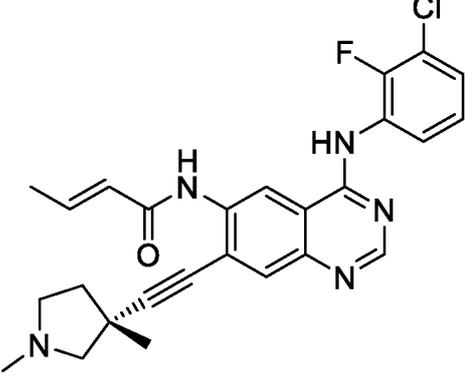
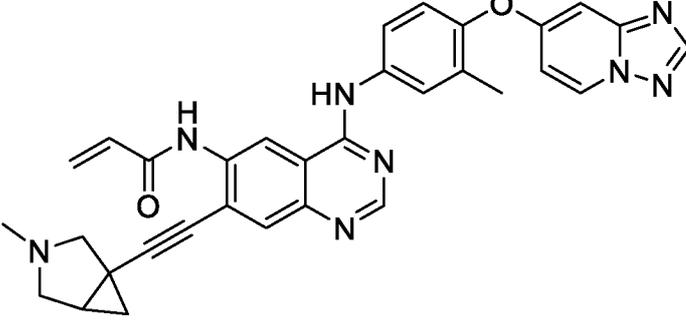
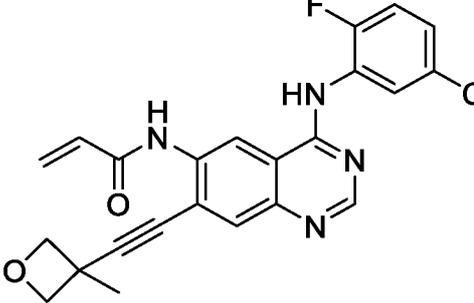
№ соединения	Структура
13	
14	
16	
17	

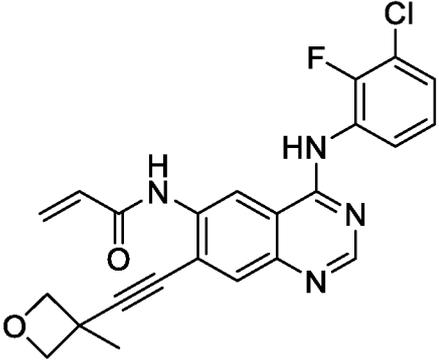
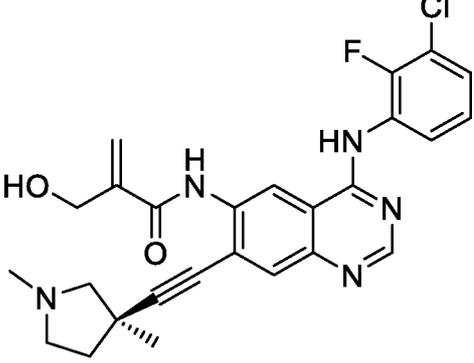
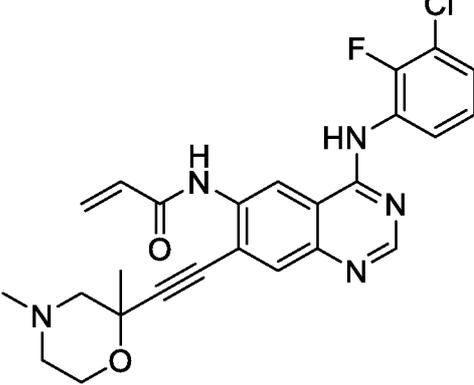
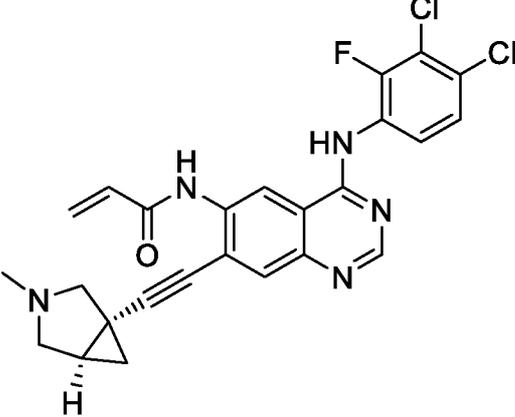
Таблица 2

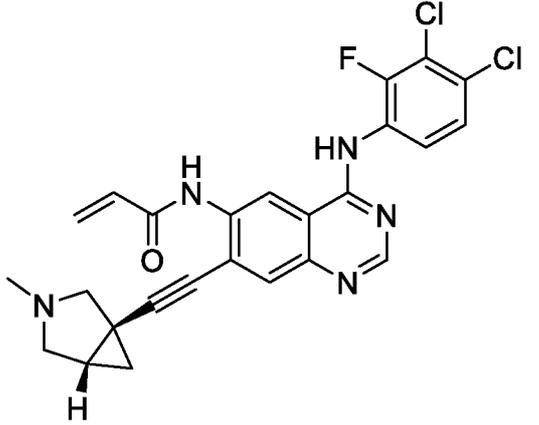
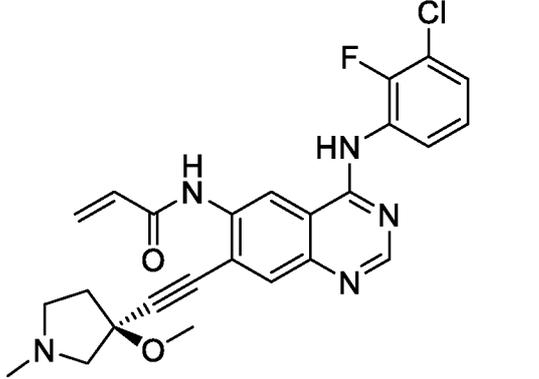
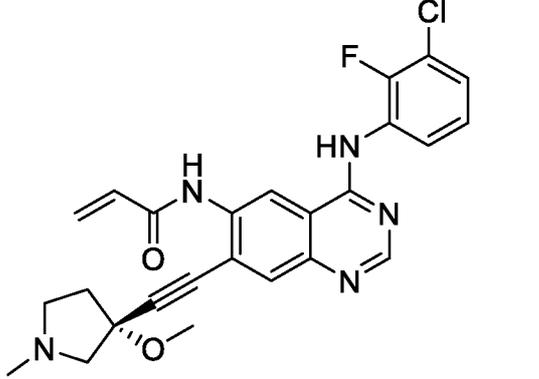
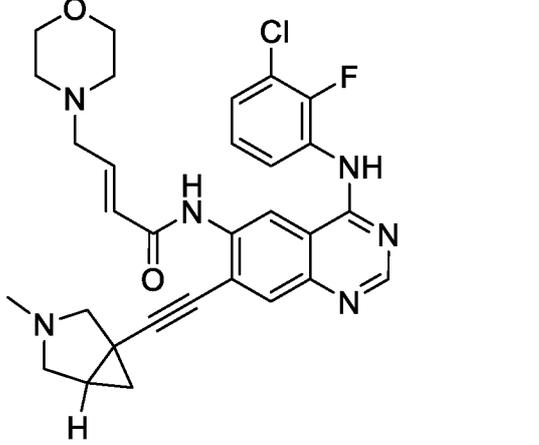
№ соединения	Структура
--------------	-----------

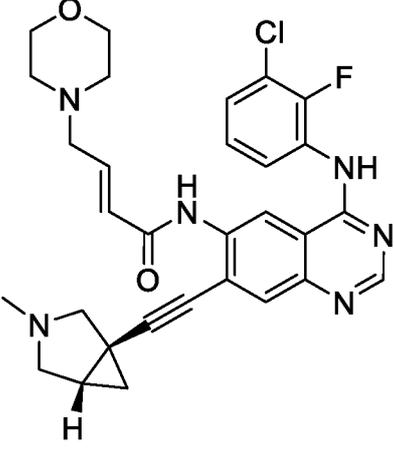
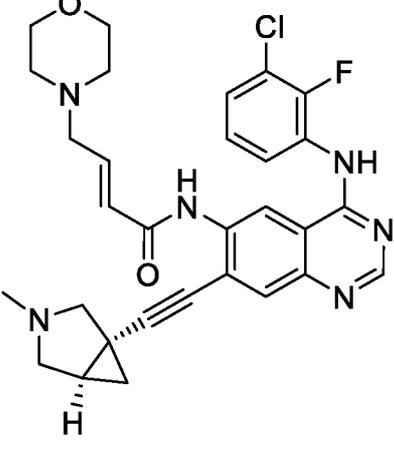
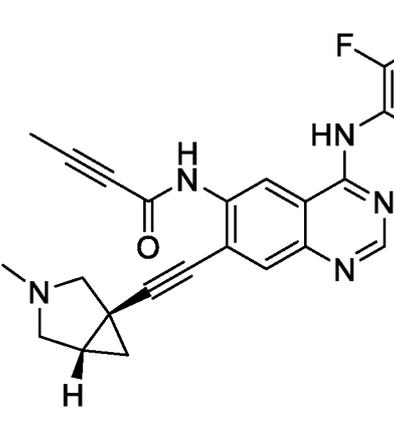
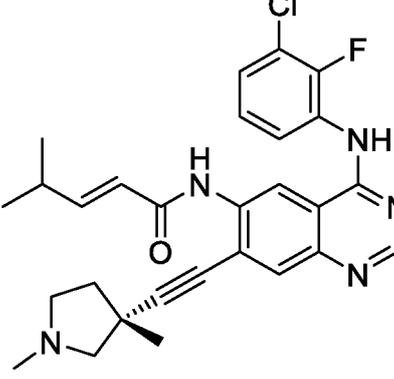
№ соединения	Структура
18	 <p>Chemical structure 18: A bicyclic aziridine ring system is connected via a triple bond to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with a morpholine ring, a fluorinated and chlorinated phenyl ring, and a carbonyl group.</p>
19	 <p>Chemical structure 19: A bicyclic aziridine ring system is connected via a triple bond to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with a fluorinated and chlorinated phenyl ring, a carbonyl group, and a chain containing a double bond and a piperidine ring with a carboxylic acid group.</p>
20	 <p>Chemical structure 20: A bicyclic aziridine ring system is connected via a triple bond to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with a fluorinated and chlorinated phenyl ring, a carbonyl group, and a chain containing a double bond and a morpholine ring.</p>
21	 <p>Chemical structure 21: A bicyclic aziridine ring system is connected via a triple bond to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with a fluorinated and chlorinated phenyl ring, a carbonyl group, and a chain containing a double bond and a methoxy group.</p>

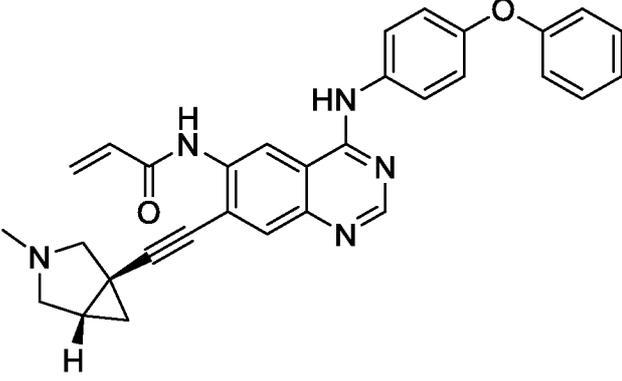
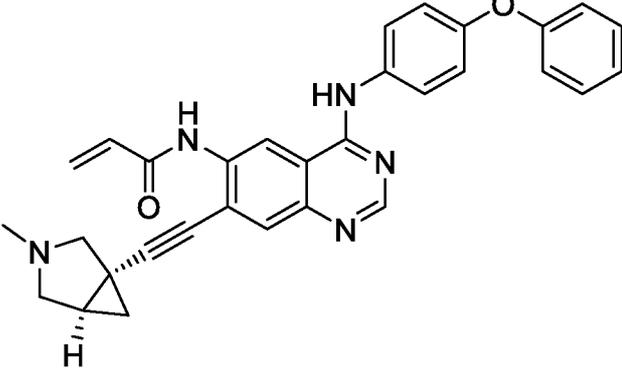
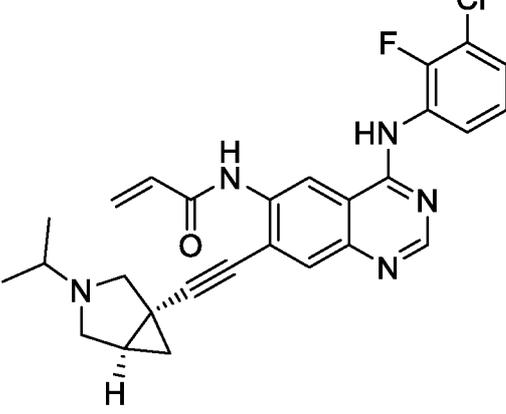
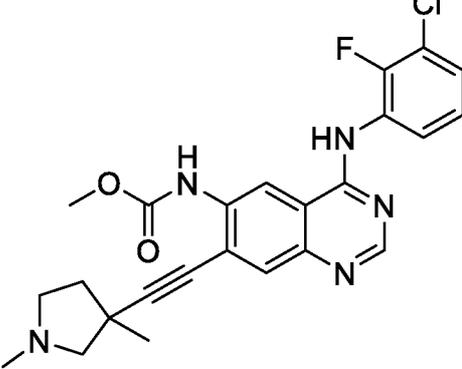
№ соединения	Структура
22	
23	
24	
25	

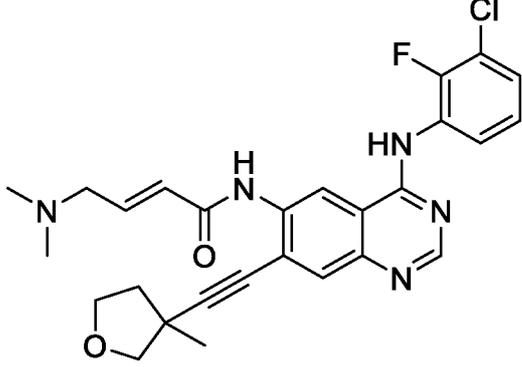
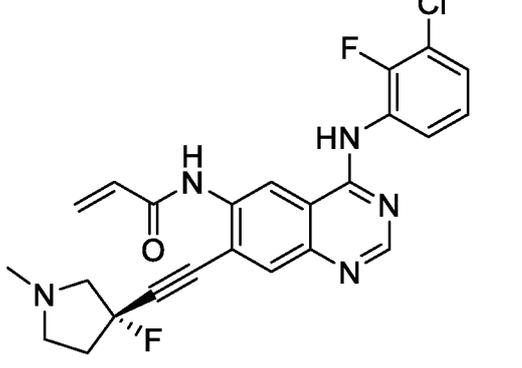
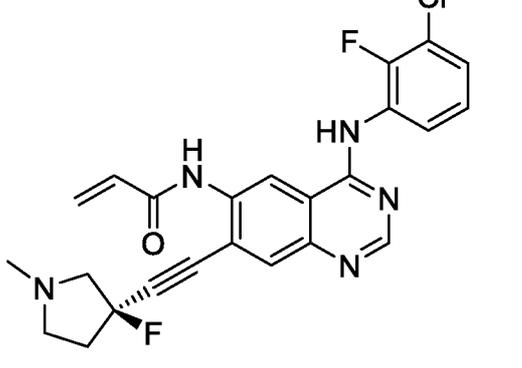
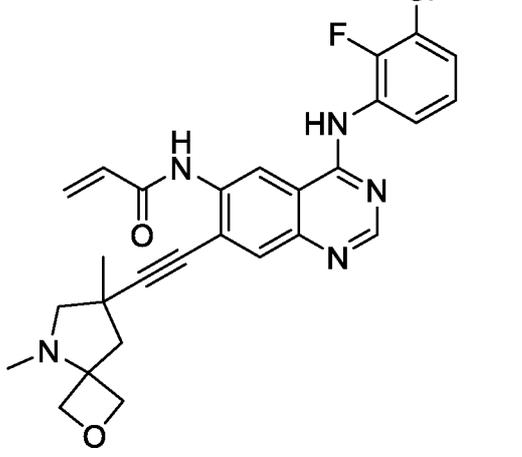
№ соединения	Структура
26	
27	
28	
29	

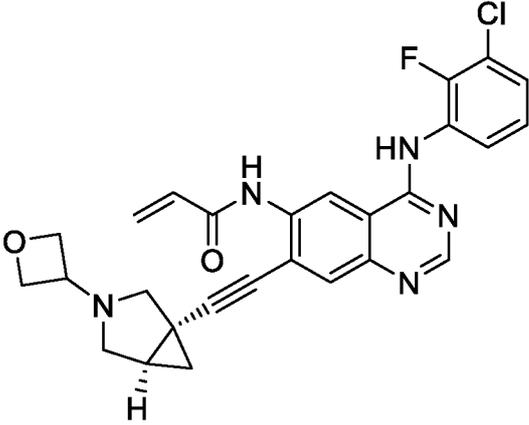
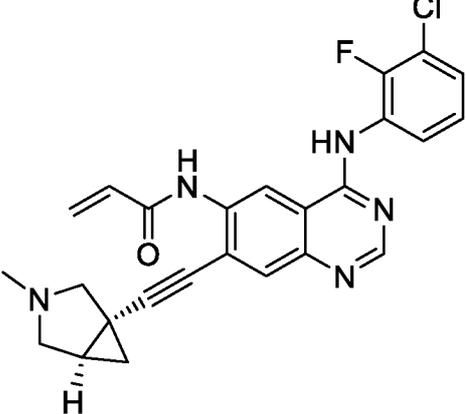
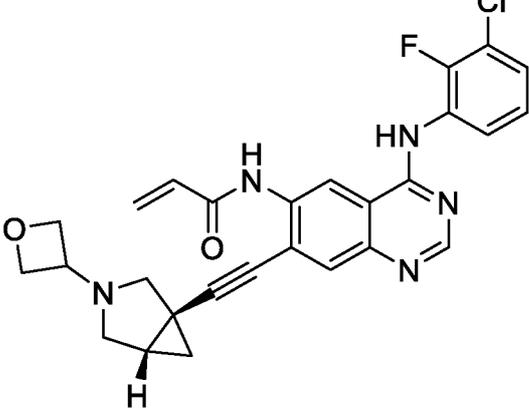
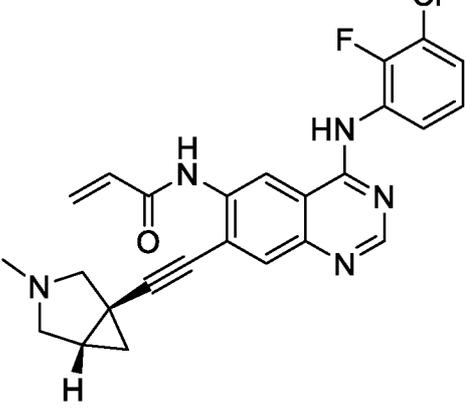
№ соединения	Структура
30	
31	
32	
33	

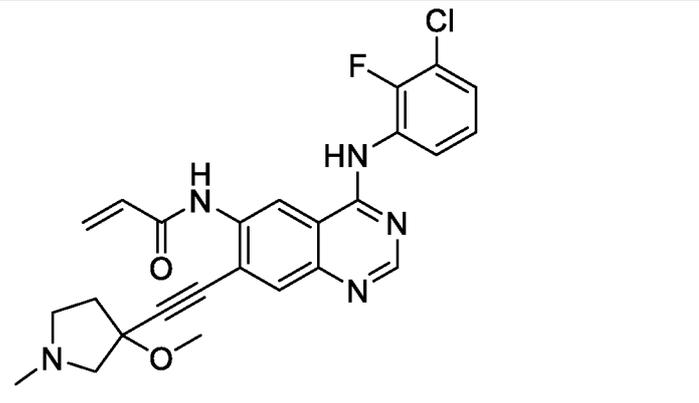
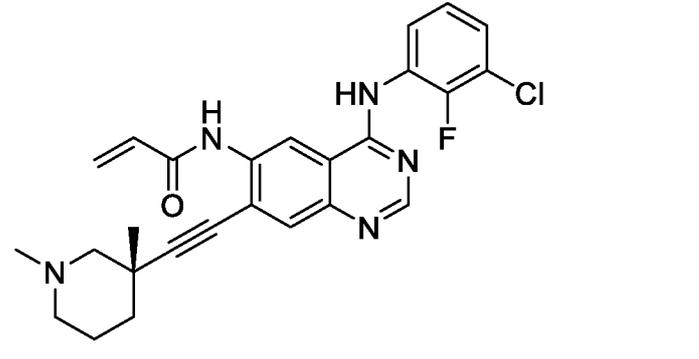
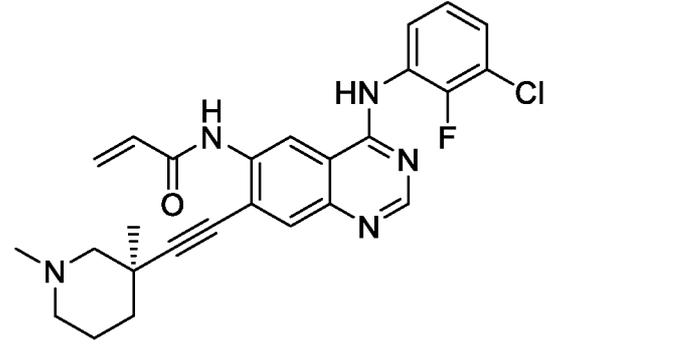
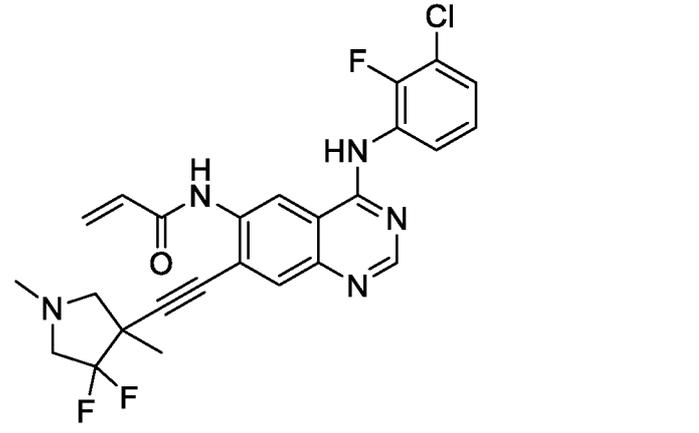
№ соединения	Структура
34	
35	
36	
37	

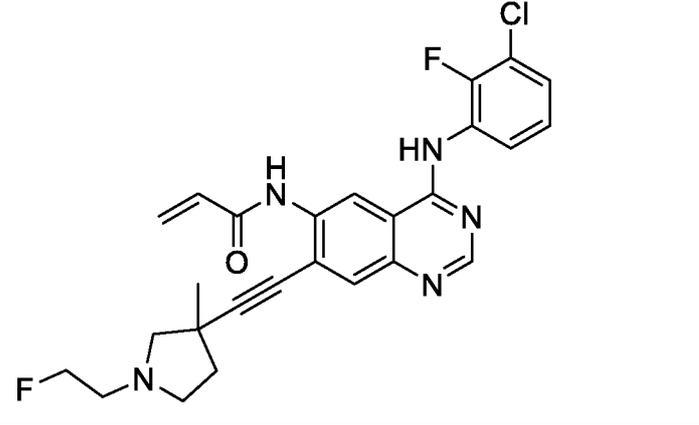
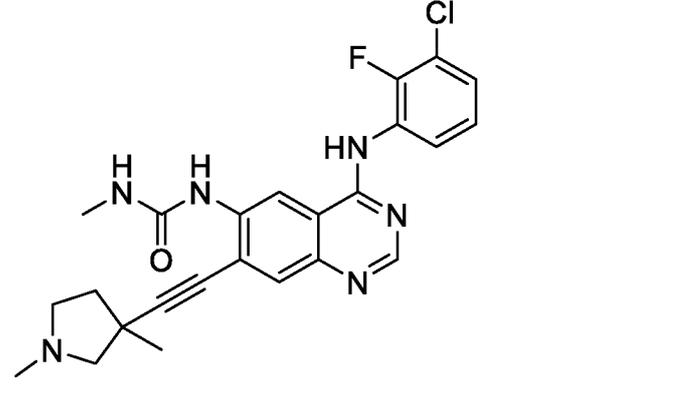
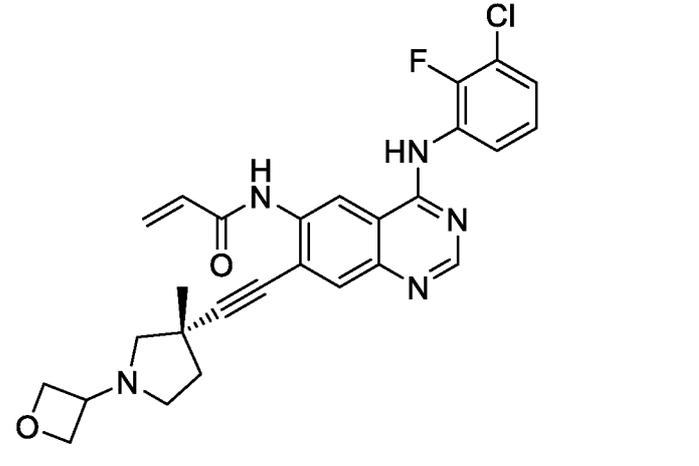
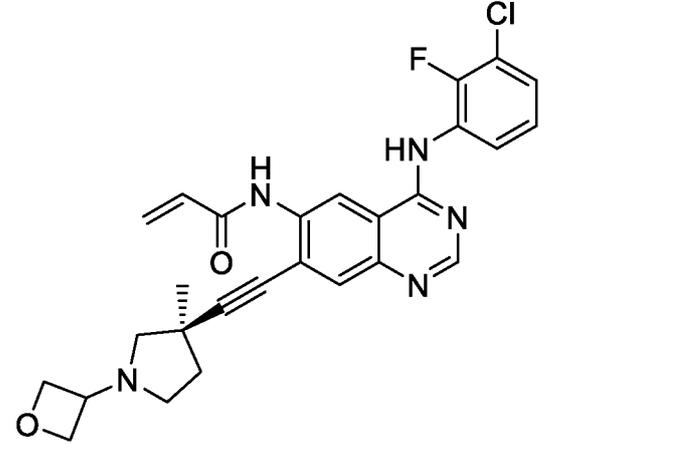
№ соединения	Структура
37A	
37B	
38	
39	

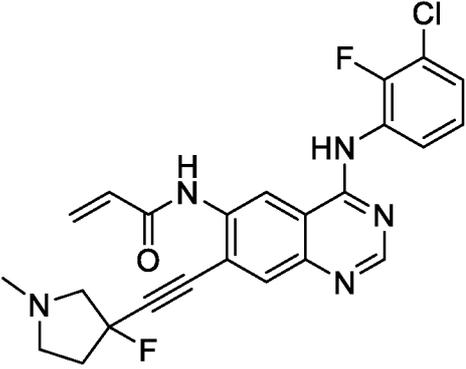
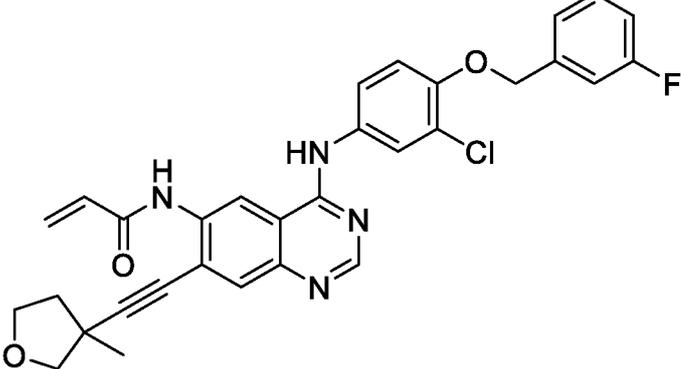
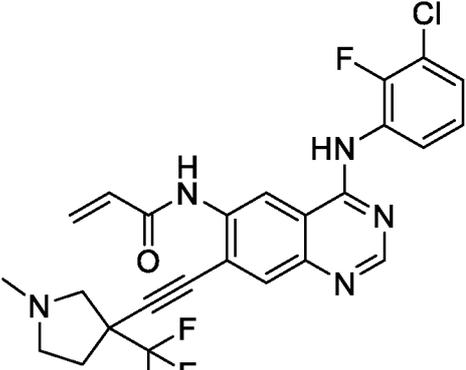
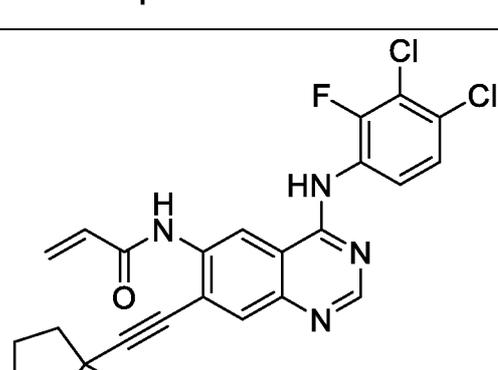
№ соединения	Структура
40	
41	
42	
43	

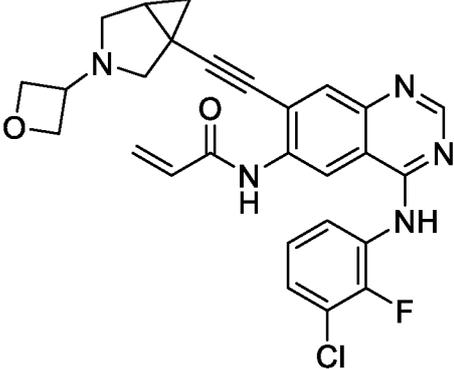
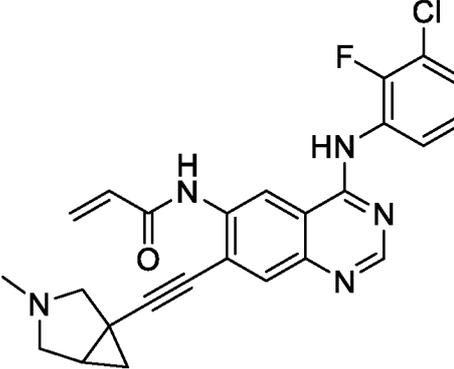
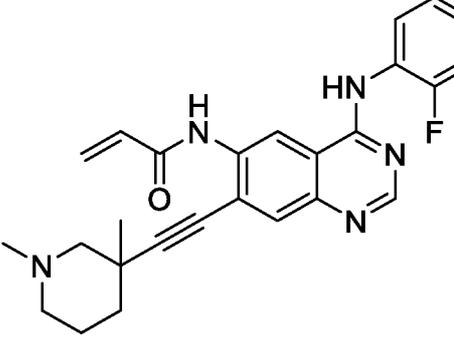
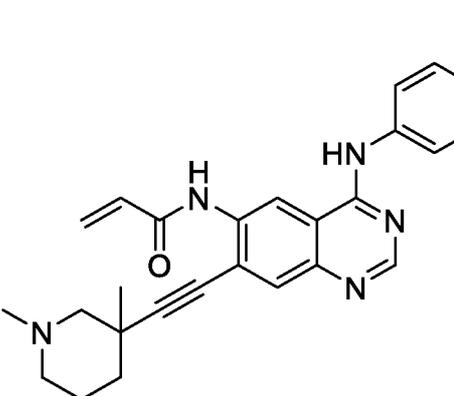
№ соединения	Структура
44	 <chem>CN(C)CC=CNC(=O)c1ccc2ncnc2c1C#CC3OC(C)CO3</chem>
45	 <chem>CN1CC(F)C1C#CC2=CC=C3N=CN=C3C2NC(=O)C=C</chem>
46	 <chem>CN1CC(F)C1C#CC2=CC=C3N=CN=C3C2NC(=O)C=C</chem>
47	 <chem>CN1CC2OC(C)CO2C1C#CC3=CC=C4N=CN=C4C3NC(=O)C=C</chem>

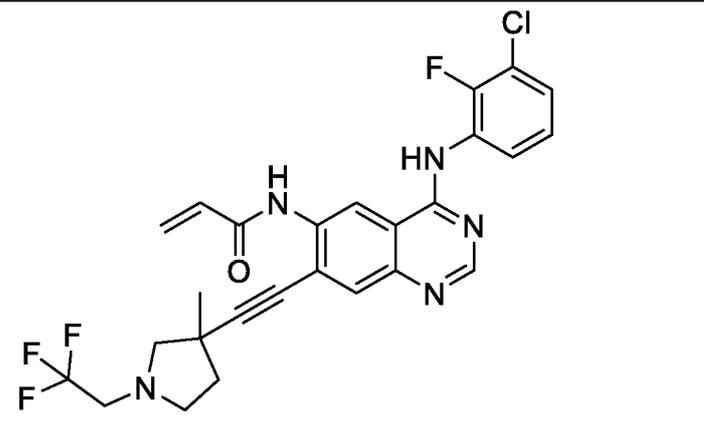
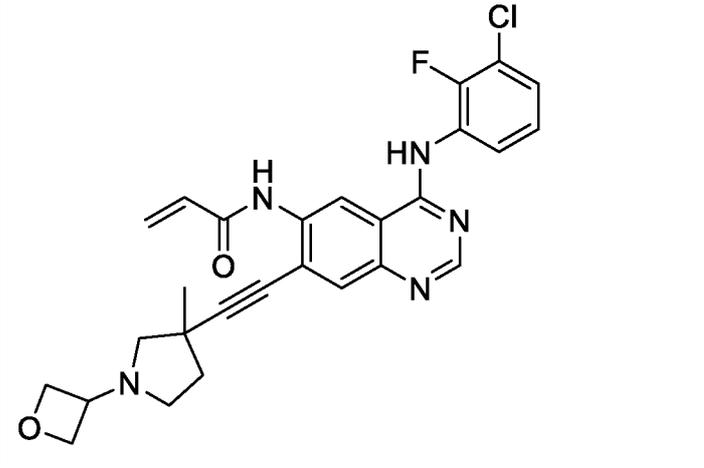
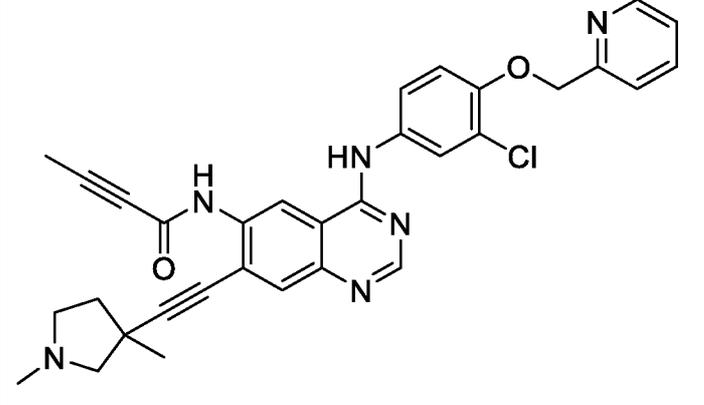
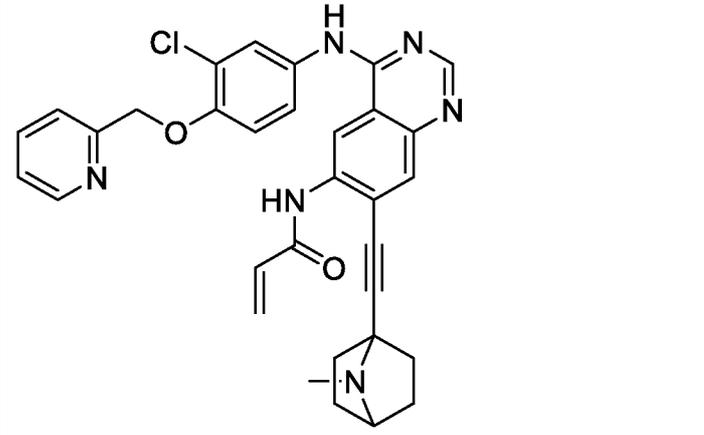
№ соединения	Структура
48	
49	
50	
51	

№ соединения	Структура
52	
53	
54	
55	

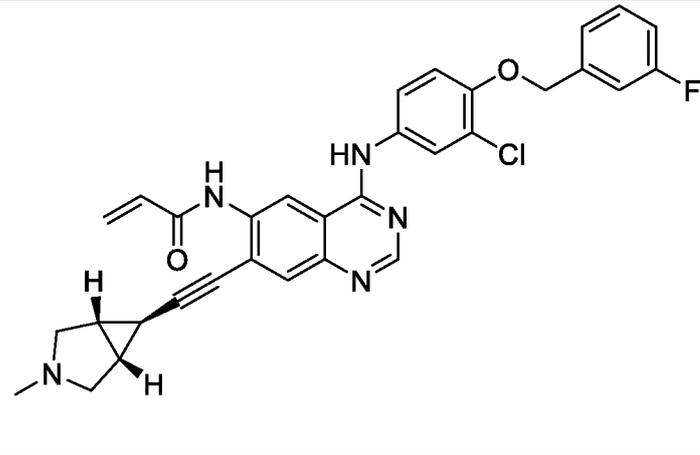
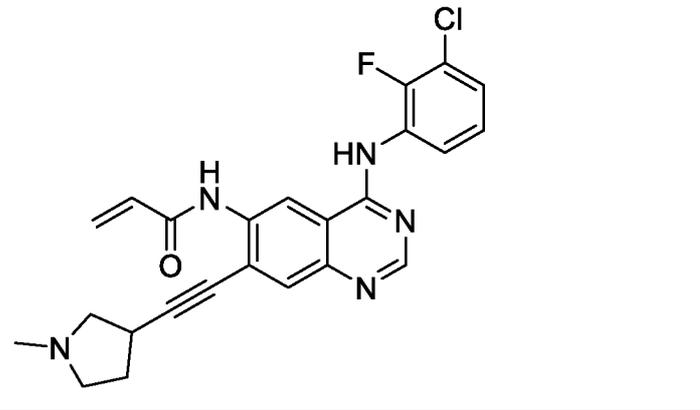
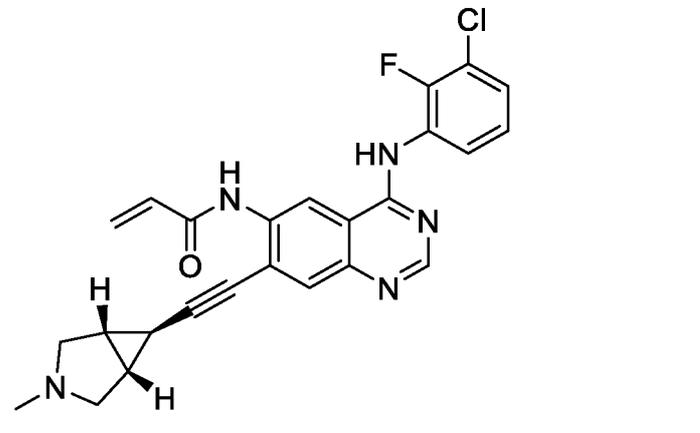
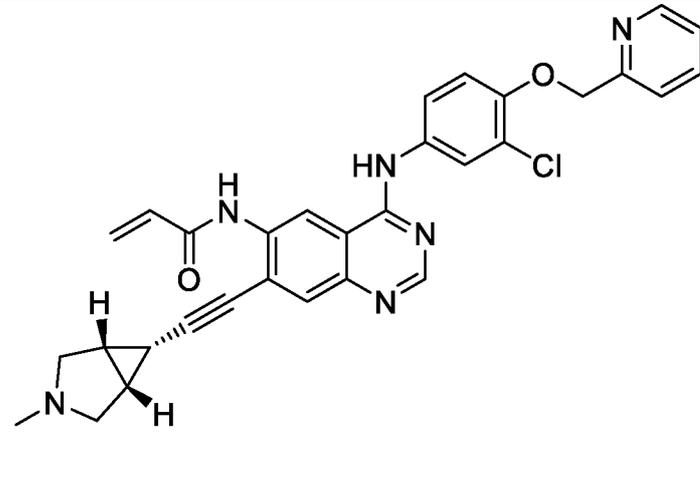
№ соединения	Структура
56	 <chem>CC(=O)Nc1cc2ncnc2cc1C#CC1(C)CCN(C1)CCF</chem>
57	 <chem>CNC(=O)Nc1cc2ncnc2cc1C#CC1(C)CCN1</chem>
58	 <chem>CC(=O)Nc1cc2ncnc2cc1C#CC1(C)CCN(C1)C2OCC2</chem>
59	 <chem>CC(=O)Nc1cc2ncnc2cc1C#CC1(C)CCN(C1)C2OCC2</chem>

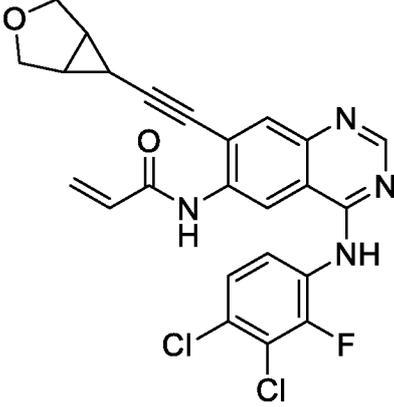
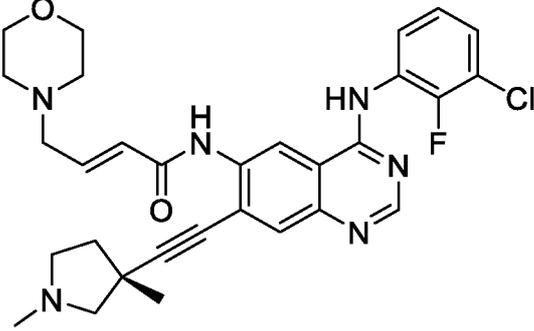
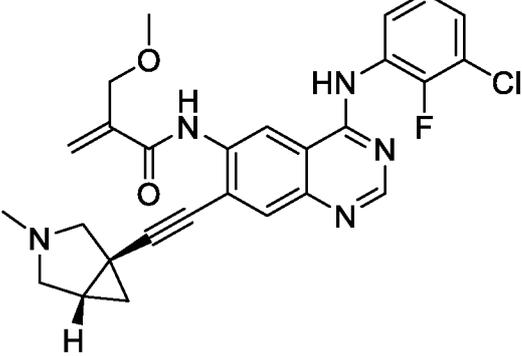
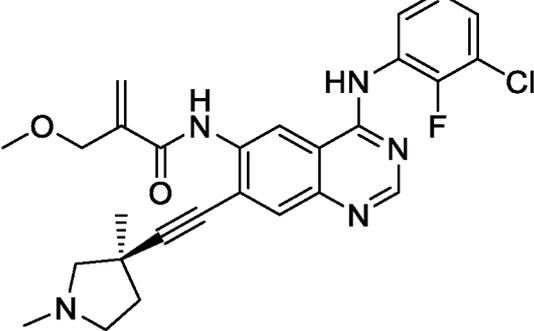
№ соединения	Структура
60	 <chem>CN1CC(C(F)1)C#CC2=CC=C(NC3=CC=C(F)C3=CC=C2)C(=O)N/C=C</chem>
61	 <chem>CN1CC(C1OC)C#CC2=CC=C(NC3=CC=C(Cl)C(OC4=CC=C(F)C4)=C3)C(=O)N/C=C</chem>
62	 <chem>CN1CC(C(F)(F)F1)C#CC2=CC=C(NC3=CC=C(F)C3=CC=C2)C(=O)N/C=C</chem>
63	 <chem>CN1CC(C1OC)C#CC2=CC=C(NC3=CC=C(Cl)C(Cl)C3=CC=C2)C(=O)N/C=C</chem>

№ соединения	Структура
64	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3CCOC3N4C=CC=C(NC5=CC=CC=C5F)N5=CC=CC=C5Cl</chem>
65	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3C4CCN(C4)CC3</chem>
66	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3CCN(C)CC3</chem>
67	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3CCN(C)CC3Nc4ccc(OC5=CC=NC=C5)c(Cl)c4</chem>

№ соединения	Структура
68	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3(C)CCN(C3)CC(F)(F)F</chem>
69	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3(C)CCN(C3)C4OCCO4</chem>
70	 <chem>C#CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3(C)CCN(C3)C4=CC=C(N4)OC5=CC=C(Cl)C=C5</chem>
71	 <chem>C=CC(=O)Nc1ccc2ncnc2c1C#CC3(C)CCN(C3)C4=CC=C(N4)OC5=CC=C(Cl)C=C5</chem>

№ соединения	Структура
72	<chem>CN1CC(C)CC1C#CC2=CC=C(NC3=CC=C(Cl)C=C3)N2C(=O)NCC=C</chem>
73	<chem>CN1CC(C)CC1C#CC2=CC=C(NC3=CC(=C(O)C=C3Cl)N)N2C(=O)NCC=C</chem>
74	<chem>CN1CC(C)CC1C#CC2=CC=C(NC3=CC(=C(F)C=C3Cl)N)N2C(=O)NCC=C</chem>
75	<chem>CN1CC(C)CC1C#CC2=CC=C(NC3=CC(=C(F)C=C3Cl)N)N2C(=O)NCC=C</chem>

№ соединения	Структура
76	
77	
78	
79	

№ соединения	Структура
80	
81	
82	
83	

№ соединения	Структура
84	

[616] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение, представляющее собой изотопное производное (например, соединение с изотопной меткой) любого из соединений тех формул, которые описаны в данном документе.

[617] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[618] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[619] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.

[620] Следует понимать, что изотопное производное может быть получено с применением любой из множества технологий, известных в данной области техники. Например, изотопное производное обычно может быть получено посредством осуществления способов, описанных на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, посредством использования реагента с изотопной меткой вместо реагента без изотопной метки.

[621] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой соединение с дейтериевой меткой.

[622] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой соединение с дейтериевой меткой любого из соединений тех формул, которые описаны в настоящем документе.

[623] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение с дейтериевой меткой любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[624] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение с

дейтериевой меткой любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[625] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение с дейтериевой меткой любого из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.

[626] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединения, описанного в таблице 3, его фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[627] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединения, описанного в таблице 3, и его фармацевтически приемлемых солей.

[628] В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение, описанное в таблице 3.

Таблица 3

№ соединения	Структура
D-1	

[629] Следует понимать, что соединение с дейтериевой меткой содержит атом дейтерия, имеющий такую распространенность дейтерия, которая существенно выше природной распространенности дейтерия, которая составляет 0,015%.

[630] В некоторых вариантах реализации соединение с дейтериевой меткой имеет коэффициент обогащения дейтерием для каждого атома дейтерия по меньшей мере 3500 (внедрение дейтерия 52,5% у каждого атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (внедрение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (внедрение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (внедрение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (внедрение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (внедрение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (внедрение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (внедрение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (внедрение дейтерия 99,5%). В данном контексте термин «коэффициент обогащения дейтерием» означает соотношение между распространенностью дейтерия и природной распространенностью дейтерия.

[631] Следует понимать, что соединение с дейтериевой меткой может быть получено с

применением любой из множества технологий, известных в данной области техники. Например, соединение с дейтериевой меткой может быть получено посредством осуществления способов, описанных на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем документе, посредством использования реагента с дейтериевой меткой вместо реагента без дейтериевой метки.

[632] Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, который содержит вышеуказанный атом(ы) дейтерия, входит в объем данного изобретения. Кроме того, замещение дейтерием (т.е., ^2H) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшением требуемых доз.

[633] Соединения согласно настоящему описанию могут содержать один или более асимметричных центров в молекуле. Соединение без указания стереохимии следует понимать как включающее все оптические изомеры (например, диастереомеры, энантиомеры и т.д.) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (например, рацемические смеси или энантиомерно обогащенные смеси). В данной области техники известно, как получить такие оптически активные формы (например, посредством разделения рацемической формы технологиями перекристаллизации, посредством синтеза из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с применением хиральной неподвижной фазы, а также другими способами).

[634] Соединения могут представлять собой соединения с изотопной меткой, например, соединения, содержащие различные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, йода или хлора. Описанные соединения могут существовать в таутомерных формах, и предусмотрены смеси и отдельные индивидуальные таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

[635] Соединения согласно настоящему описанию включают свободную форму, а также их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры. Фармацевтически приемлемые соли включают все типичные фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли предложенных соединений могут быть синтезированы из соединений согласно настоящему описанию, которые содержат основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами, см., например, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. ScL, 1977:66:1-19.

[636] Например, обычные фармацевтически приемлемые соли для основного соединения включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная,

бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, трифторуксусная и т.п. Обычные фармацевтически приемлемые соли кислотных соединений включают соли, полученные из неорганических оснований, включая соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия, цинка и т.п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

[637] Соединения согласно настоящему описанию могут существовать в твердой, т.е. кристаллической или некристаллической форме (необязательно в виде сольватов), или в жидкой форме. В твердом состоянии они могут существовать в форме их смеси. В кристаллических сольватах молекулы растворителя внедрены в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Получение сольватов может включать использование неводных растворителей, таких как, но не ограничиваясь ими, этанол, изопропанол, ДМСО, уксусная кислота, этаноламин или этилацетат, или водных растворителей, таких как вода (другое название «гидраты»). Общеизвестно, что кристаллические формы (и их сольваты) могут проявлять полиморфизм, т.е. существовать в различных кристаллических структурах, известных как «полиморфы», которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются упаковкой, геометрическим расположением и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Таким образом, полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и свойства растворения, и могут демонстрировать различные температуры плавления, ИК спектры и профили рентгеновской порошковой дифракции, которые можно использовать для идентификации. Такие твердые полиморфы могут быть получены, например, посредством изменения или подбора условий реакции или реагентов при получении соединения согласно настоящему описанию.

[638] В некоторых аспектах настоящего описания также предложены способы получения соединений согласно настоящему описанию. Обычно их получают в соответствии со способами синтеза, представленными в экспериментальном разделе.

[639] Следует понимать, что способы синтеза согласно настоящему описанию могут допускать широкое разнообразие функциональных групп, поэтому можно использовать различные замещенные исходные материалы. Предложенные способы, в целом, обеспечивают получение требуемого конечного продукта по окончании или вблизи окончания всего процесса, несмотря на то, что в некоторых случаях может быть желательно дальнейшее превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[640] Следует понимать, что соединения согласно настоящему описанию могут быть получены различными способами с применением доступных в продаже исходных материалов, соединений, известных из литературных источников, или из промежуточных соединений, полученных без труда, с использованием стандартных способов синтеза и приемов, известных специалистам в данной области техники или понятных специалистам в данной области техники в свете настоящего описания. Стандартные способы и приемы синтеза для получения органических молекул, а также трансформации и манипуляции с функциональными группами описаны в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях, известных в данной области техники. Несмотря на отсутствие ограничения каким-либо одним или несколькими источниками, классические пособия, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^e издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки, являются подходящими и признанными справочными пособиями по органическому синтезу, известными в данной области техники.

[641] Специалистам в данной области техники следует учитывать, что во время осуществления реакционных последовательностей и синтетических схем, описанных в настоящем документе, порядок некоторых стадий может быть изменен, например, как в случае введения и удаления защитных групп. Специалистам в данной области техники понятно, что для некоторых групп может потребоваться защита от реакционных условий посредством использования защитных групп. Защитные группы также могут быть

использованы для дифференциации одинаковых функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и способы введения и удаления таких групп представлены в публикации Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999.

Биологические анализы

[642] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные способами, описанными в настоящем документе, после их получения могут быть охарактеризованы с помощью различных анализов, известных специалистам в данной области техники, для определения того, обладают ли такие соединения биологической активностью. Например, молекулы могут быть охарактеризованы обычными анализами, включая, но не ограничиваясь ими, анализы, описанные ниже, для определения того, обладают ли они спрогнозированной активностью, связывающей активностью и/или специфичностью связывания.

[643] Кроме того, можно использовать высокопроизводительный скрининг для ускорения анализа с применением таких аналитических методов. В результате можно быстро отобрать молекулы, описанные в настоящем документе, по их активности с использованием технологий, известных в данной области техники. Общие методики проведения высокопроизводительного скрининга описаны, например, в публикации Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; и в патенте США № 5763263. Для высокопроизводительных анализов можно использовать одну или более различных аналитических технологий, включая, но не ограничиваясь ими, описанные ниже.

[644] Для обнаружения эффекта соединений согласно настоящему описанию могут быть пригодны различные *in vitro* или *in vivo* биологические анализы. Такие *in vitro* или *in vivo* биологические анализы могут включать, но не ограничиваясь ими, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в настоящем документе.

Фармацевтические композиции

[645] В некоторых аспектах настоящего описания дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или более соединений согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ (также упоминаемых как разбавители). Вспомогательные

вещества являются приемлемыми в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами лекарственной формы и не являются вредными для реципиента (т.е. пациента). Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству соединения (как такового или в форме фармацевтической композиции) согласно настоящему описанию, которое является эффективным для обеспечения какого-либо требуемого терапевтического эффекта.

[646] Фармацевтические композиции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, содержащей заранее определенное количество соединения согласно настоящему описанию на одну единичную дозу. Такая единица может содержать терапевтически эффективную дозу соединения согласно настоящему описанию или его соли, или часть терапевтически эффективной дозы, так что необходимо вводить несколько единичных лекарственных форм в определенное время для достижения требуемой терапевтически эффективной дозы. Предпочтительные единичные лекарственные формы представляют собой те, которые содержат суточную дозу или дробную дозу, или соответствующую часть указанной дозы соединения согласно настоящему описанию или его соли.

[647] Соединения согласно настоящему описанию можно вводить любыми приемлемыми способами в твердой или жидкой форме, включая (1) пероральное введение, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккальной, сублингвальной и системной абсорбции, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентеральное введение, например, посредством подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например, в форме стерильного раствора или суспензии или лекарственной формы с устойчивым высвобождением; (3) местное нанесение, например, в форме крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением, или спрея, наносимого на кожу; (4) внутривагинальное или интравектальное введение, например, в форме пессария, крема или пены; (5) сублингвально; (6) окулярно; (7) трансдермально; (8) назально; (9) пульмонально; или (10) интратекально.

[648] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, технологическая добавка (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стеариновая кислота), или растворитель, инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том

смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами лекарственной формы и не быть вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

[649] Такие композиции могут содержать дополнительные компоненты, обычно используемые в фармацевтических препаратах, например, смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, разделительные агенты, агенты для нанесения покрытий, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты, модификаторы pH, объемобразующие агенты и дополнительные активные агенты. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, связывающие металлы в хелаты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

[650] Такие композиции могут быть получены любым способом, известным в данной области техники, например, посредством приведения во взаимодействие активного ингредиента с одним или более носителями и/или вспомогательными веществами. Различные композиции и примеры носителей и/или вспомогательных веществ известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Pharmaceutical Press, 2013; Rowe, Sheskey,

Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2009. Вспомогательные вещества, которые можно применять для получения фармацевтических композиций, могут включать один или более из буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, замутнителей, скользящих добавок, технологических добавок, окрашивающих агентов, подсластителей, ароматизирующих агентов, вкусовых агентов, разбавителей и других известных добавок с получением композиции, подходящей для выбранного способа введения.

[651] Как указано выше, соединения согласно настоящему описанию могут быть в твердой или жидкой форме и могут быть введены различными способами в любой подходящей форме введения, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиторий, гелей, эмульсий, пластырей и т.д.

[652] В твердых лекарственных формах согласно настоящему описанию для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы, троше и т.п.) соединение смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любыми из следующих: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты для замедления растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и неионогенные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) окрашивающие агенты; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Таблетка может быть получена прессованием или формованием,

необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего агента, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолата натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций согласно настоящему описанию, такие как драже, капсулы, таблетки и гранулы, могут необязательно иметь насечку или могут быть получены с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в области составления фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях для обеспечения требуемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть составлены для быстрого высвобождения, например, могут быть лиофилизированными. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или введением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или в какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Такие композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или более из описанных выше вспомогательных веществ.

[653] Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений согласно настоящему описанию включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое,

кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, а также их смеси. Композиция для перорального приема также может содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, окрашивающие вещества, ароматизирующие и консервирующие агенты.

[654] В форме суспензий соединение может содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

[655] Лекарственные формы для ректального или вагинального введения соединения согласно настоящему описанию включают суппозитории, которые можно получать посредством смешивания одного или более соединений согласно настоящему описанию с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воски для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, плавятся в полости прямой кишки или влагалища и высвобождают активное соединение. Другие подходящие формы включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы в форме спрея, содержащие такие носители, которые являются подходящими из известного уровня техники.

[656] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему описанию включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные средства. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут потребоваться. Такие мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо соединения согласно настоящему описанию, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[657] Такие лекарственные формы как порошки и спреи для введения соединения согласно настоящему описанию могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно

содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[658] Такие лекарственные формы как трансдермальные пластыри для введения соединения согласно настоящему описанию могут содержать усилители или замедлители абсорбции для увеличения или уменьшения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно контролировать посредством либо обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Другие предусмотренные лекарственные формы включают офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. Следует понимать, что все предполагаемые композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения и должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки.

[659] Уровни дозировки соединения согласно настоящему описанию в фармацевтических композициях согласно настоящему описанию можно корректировать для получения такого количества соединения согласно настоящему описанию, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без вреда для пациента. Выбор дозы будет зависеть от ряда факторов, включая природу конкретного используемого соединения согласно настоящему описанию, способ введения, время введения, скорость экскреции или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность профилактики или лечения, другие лекарственные препараты, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с конкретным соединением, возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Практикующий специалист в области медицины может без труда определить и назначить необходимое эффективное количество фармацевтической композиции.

[660] Как правило, подходящей суточной дозой соединения согласно настоящему описанию является такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для обеспечения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше. Как правило, пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений согласно настоящему описанию для пациента, при использовании для указанного обезболивающего эффекта, будут находиться в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 100 мг, более часто от 0,1 до 100 мг/кг на килограмм массы тела реципиента (пациента, млекопитающего) в сутки.

Приемлемые суточные дозы могут составлять от примерно 1 до примерно 1000 мг/сутки и, например, от примерно 1 до примерно 100 мг/сутки.

[661] Эффективную дозу соединения согласно настоящему описанию можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение указанного периода времени (в сутки или в неделю, или в месяц), необязательно в единичных лекарственных формах. Предпочтительное введение доз также зависит от факторов, указанных выше, например, от введения, и может быть без труда определено специалистом в области медицины или фармацевтики.

Применение соединений и композиций

[662] Соединения согласно настоящему описанию ингибируют или модулируют активность рецепторной тирозинкиназы, в частности, внеклеточных мутантов рецепторов ErbB, таких как, но не ограничиваясь ими, EGFR-Viii, EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-A289V и EGFR-G598V и HER2-S310F. Таким образом, соединения и композиции согласно настоящему описанию могут быть применимы в качестве лекарственного препарата, т.е. в качестве лекарственного средства для терапии, более конкретно для предупреждения или лечения рака, как подробно описано ниже. Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего описания предложен способ предупреждения или лечения млекопитающего, например, человека, страдающего от рака, как подробно описано ниже.

[663] Термин «предупреждение» или «профилактика» относится к уменьшению или устранению возникновения симптомов или осложнений заболевания (например, рака). Такое предупреждение включает стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли (или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль) указанному млекопитающему, например, человеку.

[664] Термин «лечить» или «лечение» включает терапию и излечение. Такое лечение включает стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли (или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль) указанному млекопитающему, например, человеку.

[665] Таким образом, в настоящем описании предложено применение соединений согласно настоящему описанию или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, или фармацевтической композиции на их основе для предупреждения или лечения рака, как подробно описано ниже, у млекопитающего, например, человека.

[666] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу ингибирования

онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[667] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в настоящем документе.

[668] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[669] В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу предупреждения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в настоящем документе.

[670] В некоторых аспектах настоящее описание относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[671] В некоторых аспектах настоящее описание относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для предупреждения или лечения рака.

[672] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[673] В некоторых аспектах настоящее описание относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для предупреждения или лечения рака.

[674] В некоторых аспектах настоящее описание относится к применению соединения, описанного в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[675] В некоторых аспектах настоящее описание относится к применению соединения, описанного в данном документе, для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения рака.

[676] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

[677] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[678] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.

[679] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль.

[680] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому (GBM), рак головы и шеи, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или любой их подтип.

[681] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому (GBM) или любой ее подтип.

[682] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому.

[683] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора ErbB.

[684] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора ErbB содержит аллостерическую мутацию.

[685] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора ErbB представляет собой аллостерический вариант рецептора ErbB.

[686] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2).

[687] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

[688] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор HER2.

[689] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

[690] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR.

[691] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит аллостерическую мутацию.

[692] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER2.

[693] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

[694] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER2 содержит аллостерическую мутацию.

[695] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта III EGFR (EGFR-Viii).

[696] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта II EGFR (EGFR-Vii).

[697] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта VI EGFR (EGFR-Vvi).

[698] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит замену валином (V) аланина (A) в положении 289 SEQ ID NO: 1.

[699] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит замену валином (V) глицина (G) в положении 598 SEQ ID NO: 1.

[700] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, онкогенный вариант EGFR содержит модификацию структуры EGFR, причем онкогенный вариант EGFR способен образовывать ковалентно связанный димер, и ковалентно связанный димер является конститутивно активным, и при этом ковалентно связанный димер повышает активность EGFR при приведении в контакт с ингибитором ErbB типа I. В некоторых вариантах реализации модификация структуры EGFR включает модификацию одной или более из последовательности нуклеиновой кислоты, аминокислотной последовательности, вторичной структуры, третичной структуры и четвертичной структуры. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант содержит мутацию, событие сплайсинга, посттрансляционный процесс, конформационное изменение или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации модификация структуры EGFR происходит в пределах первой области EGFR с высоким содержанием цистеина (CR1) и/или второй области EGFR с высоким содержанием цистеина (CR2). В некоторых вариантах реализации первая область EGFR с высоким содержанием цистеина (CR1) и/или вторая область EGFR с высоким содержанием цистеина (CR2) содержит аминокислотные остатки T211-R334 и/или C526-S645 из SEQ ID NO: 1, соответственно. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR создает физический барьер для образования дисульфидной связи в пределах области CR1 и/или CR2. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR устраняет физический барьер для образования дисульфидной связи в пределах области CR1 и/или CR2. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит один или более свободных или неспаренных остатков цистеина (C), расположенных на границе раздела димера EGFR. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит один или более свободных или неспаренных

остатков цистеина (C) в сайте, выбранном из группы, состоящей из C190-C199, C194-C207, C215-C223, C219-C231, C232-C240, C236-C248, C251-C260, C264-C291, C295-C307, C311-C326, C329-C333, C506-C515, C510-C523, C526-C535, C539-C555, C558-C571, C562-C579, C582-C591, C595-C617, C620-C628 и C624-C636 в соответствии с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации модификация находится в пределах 10 ангстрем или менее от внутримолекулярной дисульфидной связи в сайте, выбранном из группы, состоящей из C190-C199, C194-C207, C215-C223, C219-C231, C232-C240, C236-C248, C251-C260, C264-C291, C295-C307, C311-C326, C329-C333, C506-C515, C510-C523, C526-C535, C539-C555, C558-C571, C562-C579, C582-C591, C595-C617, C620-C628 и C624-C636 в соответствии с SEQ ID NO: 1.

[701] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и онкогенный вариант EGFR представляет собой мутацию EGFR, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию, или замена содержит одну или более аминокислот, которые кодируют сайт связывания аденозинтрифосфата (АТФ). В некоторых вариантах реализации сайт связывания АТФ содержит аминокислоты E746–A750 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации сайт связывания АТФ или его делеция или замена содержит K858 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации указанная делеция содержит K858 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации аргинин (R) замещает лизин (K) в положении 858 (K858R) в SEQ ID NO: 1.

[702] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит вставку в последовательность, кодирующую экзон 20 или его часть. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую KEILDEAYVMASVDNPHVCAR (SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую С-спираль, терминальный конец С-спирали или петлю после С-спирали. В некоторых вариантах реализации вставка содержит аминокислотную последовательность ASV, SVD, NPH или FQEA. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит одно или более из следующих: (a) вставка аминокислотной последовательности ASV между положениями V769 и D770 в SEQ ID NO: 1; (b) вставка аминокислотной последовательности SVD между положениями D770 и N771 в SEQ ID NO: 1; (c) вставка аминокислотной последовательности NPH между

положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (d) вставка аминокислотной последовательности FQEA между положениями A763 и Y764 в SEQ ID NO: 1; (e) вставка аминокислотной последовательности PH между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (f) вставка аминокислоты G между положениями D770 и N771 в SEQ ID NO: 1; (g) вставка аминокислоты H между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (h) вставка аминокислотной последовательности HV между положениями V774 и C775 в SEQ ID NO: 1; (i) вставка аминокислотной последовательности AH между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (j) вставка аминокислотной последовательности SVA между положениями A767 и S768 в SEQ ID NO: 1; (k) замена DN аминокислотной последовательностью GYN между положениями 770 и 771 в SEQ ID NO: 1; (l) вставка аминокислоты H между положениями N771 и P772 в SEQ ID NO: 1; (m) вставка аминокислоты Y между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (n) вставка аминокислотной последовательности PHVC между положениями C775 и R776 в SEQ ID NO: 1; (o) замена H аминокислотной последовательностью YNPY в положении 773 в SEQ ID NO: 1; (p) вставка аминокислотной последовательности DNP между положениями P772 и H773 в SEQ ID NO: 1; (q) вставка аминокислотной последовательности VDS между положениями S768 и V769 в SEQ ID NO: 1; (r) вставка аминокислоты H между положениями D770 и N771 в SEQ ID NO: 1; (s) вставка аминокислоты N между положениями N771 и P772 в SEQ ID NO: 1; (t) вставка аминокислотной последовательности PNP между положениями P772 и H773 в SEQ ID NO: 1; (u) замена DN аминокислотной последовательностью GSVDN между положениями 770 и 771 в SEQ ID NO: 1; (v) замена NP аминокислотной последовательностью GYP между положениями 771 и 772 в SEQ ID NO: 1; (w) вставка аминокислоты G между положениями N771 и P772 в SEQ ID NO: 1; (x) вставка аминокислотной последовательности GNP между положениями P772 и H773 в SEQ ID NO: 1; (y) вставка аминокислотной последовательности GSV между положениями V769 и D770 в SEQ ID NO: 1; (z) замена VC аминокислотной последовательностью GNPHVC между положениями 774 и 775 в SEQ ID NO: 1; (aa) вставка аминокислотной последовательности LQEA между положениями A763 и Y764 в SEQ ID NO: 1; (bb) вставка аминокислотной последовательности GL между положениями D770 и N771 в SEQ ID NO: 1; (cc) вставка аминокислоты Y между положениями D770 и N771 в SEQ ID NO: 1; (dd) вставка аминокислотной последовательности NPY между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (ee) вставка аминокислотной последовательности TH между положениями H773 и V774 в SEQ ID NO: 1; (ff) замена NP аминокислотной последовательностью KGP между положениями 771 и 772 в SEQ ID NO: 1; (gg) замена NP аминокислотной последовательностью SVDNP между положениями 771 и 772 в SEQ ID NO: 1; (hh) вставка

аминокислотной последовательности NN между положениями N771 и P772 в SEQ ID NO: 1; (ii) вставка аминокислоты T между положениями N771 и P772 в SEQ ID NO: 1; и (jj) замена SV аминокислотной последовательностью STLASV между положениями 768 и 769 в SEQ ID NO: 1.

[703] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, онкогенный вариант EGFR содержит EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-R222C, EGFR-R252C, EGFR-R252P, EGFR-R256Y, EGFR-T263P, EGFR-Y270C, EGFR-A289T, EGFR-A289V, EGFR-A289D, EGFR-H304Y, EGFR-G331R, EGFR-P596S, EGFR-P596L, EGFR-P596R, EGFR-G598V, EGFR-G598A, EGFR-G614D, EGFR-C620Y, EGFR-C614W, EGFR-C628F, EGFR-C628Y, EGFR-C636Y, EGFR-G645C, EGFR-Δ660, EGFR-Δ768 или любую их комбинацию.

[704] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует одно или более из следующих: (а) рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) или онкогенный вариант рецептора HER-2.

[705] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует рецептор HER-2 дикого типа, при этом рецептор HER2 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 или 6.

[706] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, а онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

[707] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену серина (S) фенилаланином (F) в положении 310 SEQ ID NO: 2 или 5.

[708] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену серина (S) тирозином (Y) в положении 310 SEQ ID NO: 2 или 5.

[709] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену аргинина (R) глутамином (Q) в положении 678 SEQ ID

NO: 2 или 5.

[710] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену валина (V) лейцином (L) в положении 777 SEQ ID NO: 2 или 5.

[711] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену валина (V) метионином (M) в положении 777 SEQ ID NO: 2 или 5.

[712] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену валина (V) изолейцином (I) в положении 842 SEQ ID NO: 2 или 5.

[713] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену лейцина (L) аланином (A) в положении 755 SEQ ID NO: 2 или 5.

[714] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену лейцина (L) пролином (P) в положении 755 SEQ ID NO: 2 или 5.

[715] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену лейцина (L) серином (S) в положении 755 SEQ ID NO: 2 или 5.

[716] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант рецептора HER2, содержит вставку

в последовательность, кодирующую экзон 20 или его часть. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую KEILDEAYVMAGVVGSPYVSR (SEQ ID NO: 8). В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую С-спираль, терминальный конец С-спирали или петлю после С-спирали. В некоторых вариантах реализации вставка содержит аминокислотную последовательность GSP или YVMA. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит одно или более из следующих: (a) вставка аминокислотной последовательности YVMA между положениями A775 и G776 в SEQ ID NO: 2; (b) вставка аминокислотной последовательности GSP между положениями P780 и Y781 в SEQ ID NO: 2; (c) вставка аминокислотной последовательности YVMA между положениями A771 и Y772 в SEQ ID NO: 2; (d) вставка аминокислотной последовательности YVMA между положениями A775 и G776 в SEQ ID NO: 2; (e) вставка аминокислоты V между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (f) вставка аминокислоты V между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (g) замена GV аминокислотной последовательностью AVGCV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (h) замена G аминокислотной последовательностью LC в положении 776 в SEQ ID NO: 2; (i) замена G аминокислотной последовательностью LCV в положении 776 в SEQ ID NO: 2; (j) вставка аминокислотной последовательности GSP между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (k) замена LRE аминокислотной последовательностью PS между положениями 755 и 757 в SEQ ID NO: 2; (l) замена SP аминокислотной последовательностью CPGSP между положениями 779 и 780 в SEQ ID NO: 2; (m) вставка аминокислоты C между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (n) замена AG аминокислотной последовательностью VVMA между положениями 775 и 776 в SEQ ID NO: 2; (o) замена G аминокислотной последовательностью VV в положении 776 в SEQ ID NO: 2; (p) замена GV аминокислотной последовательностью AVCV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (q) замена GV аминокислотной последовательностью VCV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (r) вставка аминокислоты G между положениями G778 и S779 в SEQ ID NO: 2; (s) замена LRE аминокислотной последовательностью PK между положениями 755 и 757 в SEQ ID NO: 2; (t) вставка аминокислоты V между положениями A775 и G776 в SEQ ID NO: 2; (u) вставка аминокислотной последовательности YAMA между положениями A775 и G776 в SEQ ID NO: 2; (v) замена G аминокислотной последовательностью CV в положении 776 в SEQ ID NO: 2; (w) замена GVG аминокислотной последовательностью AVCGG между положениями 776 и 778 в SEQ ID NO: 2; (x) замена GVG аминокислотной

последовательностью CVCG между положениями 776 и 778 в SEQ ID NO: 2; (y) замена GVG аминокислотной последовательностью VVVG между положениями 776 и 778 в SEQ ID NO: 2; (z) замена GVGS аминокислотной последовательностью SVGG между положениями 776 и 779 в SEQ ID NO: 2; (aa) замена GVGS аминокислотной последовательностью VVGES между положениями 776 и 779 в SEQ ID NO: 2; (bb) замена GV аминокислотной последовательностью AVGSGV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (cc) замена GV аминокислотной последовательностью CVC между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (dd) замена GV аминокислотной последовательностью HVC между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (ee) замена GV аминокислотной последовательностью VAAGV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (ff) замена GV аминокислотной последовательностью VAGV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (gg) замена GV аминокислотной последовательностью VVV между положениями 776 и 777 в SEQ ID NO: 2; (hh) вставка аминокислотной последовательности FPG между положениями G778 и S779 в SEQ ID NO: 2; (ii) вставка аминокислотной последовательности GS между положениями S779 и P780 в SEQ ID NO: 2; (jj) замена VLRE аминокислотной последовательностью VPS между положениями 754 и 757 в SEQ ID NO: 2; (kk) вставка аминокислоты E между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (ll) вставка аминокислотной последовательности MAGV между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (mm) вставка аминокислоты S между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; (nn) вставка аминокислотной последовательности SCV между положениями V777 и G778 в SEQ ID NO: 2; и (oo) вставка аминокислотной последовательности LMAV между положениями Y772 и V773 в SEQ ID NO: 2.

[717] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит HER2-Δ16, HER2-C311R, HER2-S310F, p95-HER2-M611 или любую их комбинацию.

[718] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-4. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER-4 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER4. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER4 содержит делецию экзона 16 (HER4-Δ16).

[719] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, причем последовательность, кодирующая онкогенный

вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержит второй онкогенный вариант в последовательности, отличной от экзона 20 EGFR. В некоторых вариантах реализации вторая онкогенная вариация содержит последовательность, кодирующую один или более из домена киназы EGFR (KD), BRAF, NTRK и KRAS.

[720] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, причем последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержит маркер, указывающий на чувствительность к иммунотерапии.

[721] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант (например, аллостерический вариант) или онкогенную мутацию (например, аллостерическую мутацию) обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

[722] В некоторых вариантах реализации до лечения с применением соединения согласно настоящему описанию субъект проходил лечение терапевтическим агентом, отличным от соединения согласно настоящему описанию.

[723] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка является нечувствительной или устойчивой к лечению терапевтическим агентом, отличным от соединения согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка является нечувствительной или устойчивой к лечению ингибитором типа I. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль, или ее клетка является нечувствительной или устойчивой к лечению одним или более из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитунумаба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба, афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канетиниба, пелитиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291.

[724] В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется нежелательная реакция на лечение терапевтическим агентом, отличным от соединения согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется нежелательная реакция на лечение ингибитором типа I. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется нежелательная реакция на лечение одним или более из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитунумаба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба, афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канетиниба, плетиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291. В некоторых вариантах реализации нежелательная реакция представляет собой активацию онкогенного варианта EGFR, и при этом онкогенный вариант содержит мутацию во внеклеточном домене

рецептора. В некоторых вариантах реализации нежелательная реакция представляет собой активацию онкогенного варианта рецептора HER-2, и при этом онкогенный вариант содержит мутацию во внеклеточном домене рецептора.

[725] В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора, отличного от типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от типа I, содержит низкомолекулярный ингибитор типа II.

[726] В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора, отличного от типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от типа I, содержит низкомолекулярный ингибитор типа II.

[727] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение используют в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора, отличного от типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от типа I, содержит низкомолекулярный ингибитор типа II.

[728] В некоторых вариантах реализации предложенная композиция дополнительно содержит ингибитор, отличный от типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от типа I, содержит низкомолекулярный ингибитор типа II.

[729] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество обеспечивает уменьшение тяжести признака или симптома рака.

[730] В некоторых вариантах реализации признак рака включает степень злокачественности опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает снижение степени злокачественности опухоли.

[731] В некоторых вариантах реализации признак рака включает метастаз опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение метастаза или снижение скорости или степени метастазирования.

[732] В некоторых вариантах реализации признак рака включает объем опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение опухоли или уменьшение объема.

[733] В некоторых вариантах реализации симптом рака включает боль, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение или уменьшение боли.

[734] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество индуцирует период ремиссии.

[735] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество улучшает прогноз для субъекта.

[736] Такое применение (или способ предупреждения или лечения) у субъекта включает введение субъекту, нуждающемуся в таком предупреждении или лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемых солей, или его фармацевтической композиции посредством направленного воздействия на аллостерические и/или онкогенные варианты рецептора EGFR и HER-2.

[737] Настоящее описание предусматривает введение соединения согласно настоящему описанию отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как другие ингибиторы тирозинкиназы: гидрохлорид эрлотиниба (например, Tarceva(R) производства компании Genentech/Roche), линифаниб (или АВТ 869 производства компании Genentech), малат сунитиниба (например, Sutent(R) производства компании Pfizer), бозутиниб (или SKI-606, описанный в US 6780996), дазатиниб (например, Sprycel(R) производства компании Bristol-Myers Squibb), армала (например, пазопаниб, например, Votrient(R) производства компании GlaxoSmithKline), иматиниб и мезилат иматиниба (например, Gilvec(R) и Gleevec(R) производства компании Novartis); ингибиторы рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEG) (бевацизумаб или Avastin(R) производства компании Genentech/Roche), акситиниб (или AG013736, описанный в WO 01/002369), аланинат бриваниба (или BMS-582664), мотезаниб (или AMG-706, описанный в PCT WO 02/066470), пасиреотид (например, SOM230, описанный в WO 02/010192), сорафениб (например, Nexavar(R)); ингибиторы рецептора HER2: трастузумаб (например, герцептин(R) производства компании Genentech/Roche), нератиниб (или НКI-272, описанный в WO 05/028443), лапатиниб или дитозилат лапатиниба (например, Tykerb(R) производства компании GlaxoSmithKline); антитела к CD20: Ритуксимаб (например, Riuxan(R) и MabThera(R) производства компании Genentech/Roche), тоситумомаб (например, Vectra(R) производства компании GlaxoSmithKline), офатумумаб (например, Arzerra(R) производства компании GlaxoSmithKline); ингибиторы киназы Bcr/Abl: гидрохлорид нилотиниба (например, Tasigna(R) производства компании Novartis); ингибиторы синтеза ДНК: капецитабин (например, Xeloda(R) производства компании Roche), гидрохлорид гемцитабина (например, Gemzar(R) производства компании Eli Lilly and Company), неларабин (или Arranon(R) и Atriance(R) производства компании GlaxoSmithKline); антинеопластические агенты: оксалиплатин (например, Eloxatin(R) производства компании Sanofi-Aventis, описанный в US 4169846); ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR): gefitinib (или Iressa(R)), афатиниб (или Tovok(R) производства компании Boehringer Ingelheim), цетуксимаб (например, Erbitux(R) производства компании Bristol-Myers

Squibb), панитумумаб (например, Vectibix(R) производства компании Amgen); ингибиторы димеризации HER: пертузумаб (например, Omnitarg(R) производства компании Genentech); модуляторы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (G-CSF): филграстим (например, Neupogen(R) производства компании Amgen); иммуномодуляторы: афутузумаб (производства компании Roche(R)), пэгфилграстим (например, Neulasta(R) производства компании Amgen), леналидомид (например, CC-5013, например, Revlimid(R)), талидомид (например, Thalomid(R)); (m) ингибиторы CD40: дацетузумаб (например, SGN-40 или huS2C6 производства компании Seattle Genetics, Inc); агонисты проапоптозных рецепторов (PARA): дуланермин (например, AMG-951 производства компании Amgen/Genentech); антагонисты Hedgehog: висмодегиб (или GDC-0449, описанный в WO 06/028958); ингибиторы PI3K: пиктилисиб (или GDC-0941, описанный в WO 09/036082 и WO 09/055730), дактолисиб (или BEZ 235, или NVP-BEZ 235, описанный в WO 06/122806); ингибиторы фосфолипазы A2: анагрелид (например, Agrylin(R)); ингибиторы BCL-2: навитоклакс (или ABT-263, описанный в WO 09/155386); ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы киназы (MEK): XL-518 (CAS № 1029872-29-4 производства компании ACC Corp.); ингибиторы ароматазы: эксеместан (например, аромазин(R) производства компании Pfizer), летрозол (например, Femara(R) производства компании Novartis), анастрозол (например, аримидекс(R)); ингибиторы топоизомеразы I: иринотекан (например, Camptosar(R) производства компании Pfizer), гидрохлорид топотекана (например, Tусамтин(R) производства компании GlaxoSmithKline); ингибиторы топоизомеразы II: этопозид (например, VP-16 и фосфат этопозида, например, Toposar(R), VePesid(R) и Etopophos(R)), тенипозид (например, VM-26, например, Vumon(R)); ингибиторы mTOR: темсиролимус (например, Torisel(R) производства компании Pfizer), ридафоролимус (ранее известный как деферолимус (или AP23573 и MK8669, описанный в WO 03/064383), эверолимус (например, Afinitor(R) производства компании Novartis); ингибиторы остеокластической резорбции костей: золедроновая кислота (или Zometa(R) производства компании Novartis); конъюгаты лекарственного средства с антителом CD33: гемтузумаб озогамидин (например, Mylotarg(R) производства компании Pfizer/Wyeth); конъюгаты лекарственного средства с антителом CD22: инотузумаб озогамидин (также упоминаемый как CMC-544 и WAY-207294, производства компании Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.); конъюгаты лекарственного средства с антителом CD20: ибритумомаб тиуксетан (например Zevalin(R)); аналоги соматостатина: октреотид (например, ацетат октреотида, например, Sandostatin(R) и Sandostatin LAR(R)); синтетический интерлейкин-11 (IL-11): опрелвекин (например, Neumega(R) производства компании Pfizer/Wyeth); синтетический

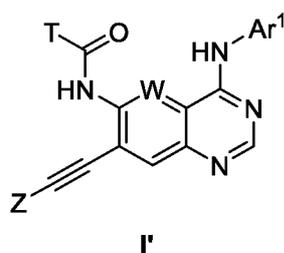
эритропоэтин: дарбепоэтин-альфа (например, Aranesp(R) производства компании Amgen); ингибиторы рецепторного активатора ядерного фактора каппа В (RANK): деносумаб (например, Prolia(R) производства компании Amgen); пептидные антитела-миметики тромбопоэтина: ромиплостим (например, Nplate(R) производства компании Amgen); стимуляторы клеточного роста: палифермин (например, Kerivance(R) производства компании Amgen); антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R): фигитумумаб (например, CP-751871 производства компании ACC Corp), робатумумаб (CAS № 934235-44-6); анти-CS1 антитела: элотузумаб (HuLuc63, CAS № 915296-00-3); CD52-антитела: алемтузумаб (например, Campath(R)); ингибиторы CTLA-4: тремелимумаб (моноклональное антитело IgG2 производства компании Pfizer, ранее известное как тицилимумаб, CP-675,206), ипилимумаб (антитело CTLA-4, например, MDX-010, CAS № 477202-00-9); ингибиторы гистондеацетилазы (HDI): вориностат (например, Zolanza(R) производства компании Merck); алкилирующие агенты: темозоломид (например, Temodar(R) и Temodal(R) производства компании Schering-Plough/Merck), дактиномицин (например, актиномицин-D и, например, Cosmegen(R)), мелфалан (например, L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, например, Alkeran(R)), альтретамин (например, гексаметилмеламин (HMM), например, Hexalen(R)), кармустин (например, BiCNU(R)), бендамустин (например, Treanda(R)), бусульфан (например, Busulfex(R) и Myleran(R)), карбоплатин (например, Paraplatin(R)), ломустин (например, CCNU, например, SeeNU(R)), цисплатин (например, CDDP, например, Platinol(R) и Platinol(R)-AQ), хлорамбуцил (например, Leukeran(R)), циклофосфамид (например, Cytosan(R) и Neosar(R)), дакарбазин (например, DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, например, DTIC-Dome(R)), алтретамин (например, гексаметилмеламин (HMM), например, Hexalen(R)), ифосфамид (например, Ifex(R)), прокарбазин (например, Matulane(R)), мехлорэтамин (например, азотистый иприт, мустин и гидрохлорид мехлорэтамину, например, Mustargen(R)), стрептозоцин (например, Zanosar(R)), тиотепа (например, тиофосфамид, TESPА и TSPA, например, Thioplex(R)); модификаторы биологического ответа: бацилла Кальмета-Герена(например, theaCys(R) и TICE(R) BCG), денилейкин-дифтитокс (например, Ontak(R)); противоопухолевые антибиотики: доксорубицин (например, адриамицин Adriamycin(R) и Rubex(R)), блеомицин (например, Lenoxane(R)), даунорубицин (например, гидрохлорид даунорубицина, дауномицин и гидрохлорид рубидомицина, например, Cerubidine(R)), даунорубицин в липосомах (липосомы цитрата даунорубицина, например, DaunoXome(R)), митоксантрон (например, DHAD, например, Novantrone(R)), эпирубицин (например, Ellence™), идарубицин (например, Idamycin(R), Idamycin PFS(R)), митомицин

С (например, Mutamycin(R)); антимикрорубулиновые агенты: эстрамустин (например, Emcyf(R)); ингибиторы катепсина К: оданакатиб (или МК-0822 производства компаний Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp., и ChemieTek, описан в WO 03/075836); аналоги эпотилона В: иксабепилон (например, Lxempra(R) производства компании Bristol-Myers Squibb); ингибиторы белка теплового шока (HSP): танеспимицин (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, например, KOS-953 и 17-AAG производства компании SIGMA, описан в US 4261989); агонисты ТpoR: элтромбопаг (например, Promacta(R) и Revolade(R) производства компании GlaxoSmithKline); антимитотические агенты: доцетаксел (например, Taxotere(R) производства компании Sanofi-Aventis); ингибиторы стероида надпочечника: аминоглутетимид (например, Cytadren(R)); антиандрогены: нилутамид (например, Nilandron(R) и Anandron(R)), бикалутамид (доступен в продаже под торговым названием Casodex(R)), флутамид (например, Fulexin™); андрогены: флуоксиместерон (например, Halotestin(R)); ингибиторы протеасом: бортезомиб (например, Velcade(R)); ингибиторы CDK1: алвоцидиб (например, флвопирдол или HMR-1275, описанный в US 5621002); агонисты рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH): лейпролид или ацетат лейпролида (например, Viadure(R) производства компании Bayer AG, Eligard(R) производства компании Sanofi-Aventis и Lupron(R) производства компании Abbott Lab); таксановые антинеопластические агенты: кабазитаксел, ларотаксел; агонисты рецептора 5HT1a: ксалипроден (или SR57746, описанный в US 5266573); вакцины HPC: Cervarix(R), продаваемый компанией GlaxoSmithKline, Gardasil(R), продаваемый компанией Merck; агенты, образующие хелаты с железом: деферасинокс (например, Exjade(R) производства компании Novartis); антиметаболиты: кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, например, Leustatin(R)), 5-фторурацил (например, Adrucil(R)), 6-тиогуанин (например, Purinethol(R)), пеметрексед (например, Alimta(R)), цитарабин (например, арабинозилцитозин (Ara-C), например, Cytosar-U(R)), цитарабин в липосомах (например, липосомный Ara-C, например, DepoCyt™), децитабин (например, Dacogen(R)), гидроксимочевина (например, Hydrea(R), Droxia™ и Mylocel™), флударабин (например, Fludara(R)), флоксуридин (например, FUDR(R)), кладрибин (например, 2-хлордезоксиаденозин (2-CdA), например, Leustatin™), метотрексан (например, аметоптерин, метотрексат натрия (MTX), например, Rheumatrex(R) и Trexall™), пентостатин (например, Nipent(R)); бисфосфонаты: памидронат (например, Aredia(R)), золедроновая кислота (например, Zometa(R)); деметилирующие агенты: 5-азацитидин (например, Vidaza(R)), децитабин (например, Dacogen(R)); растительные алкалоиды: связанный с белком паклитаксел (например, Abraxane(R)), винбластин (например, сульфат винбластина, винкалейкобластин и VLB, например, Alkaban-AQ(R) и Velban(R)),

винкристин (например, сульфат винкристина, LCR и VCR, например, Oncovin(R) и Vincasar Pfs(R)), винорелбин (например, Navelbine(R)), паклитаксел (например, Taxol и Onxal™); ретиноиды: алитретиноин (например, Panretin(R)), третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота, например, ATRA, например, Vesanoid(R)), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, например, Accutane(R), Amnesteem(R), Claravis(R), Clarus(R), Decutan(R), Isotane(R), Izotech(R), Oratane(R), Isotret(R) и Sotret(R)), бексаротен (например, Targretin(R)); глюкокортикостероиды: гидрокортизон (например, кортизон, сукцинат гидрокортизона-натрия, фосфат гидрокортизона-натрия и, например, Ala-Cort(R), фосфат гидрокортизона, Solu-Cortef(R), Hydrocort Ацетат(R) и Lanacort(R)), дексаметазон, преднизолон (например, Delta-Cortel(R), Orapred(R), Pediapred(R) и Prelone(R)), преднизон (например, Deltasone(R), Liquid Red(R), Meticorten(R) и Orasone(R)), метилпреднизолон (например, 6-метилпреднизолон, ацетат метилпреднизолон, сукцинат метилпреднизолон-натрия, например, Duralone(R), Medralone(R), Medrol(R), M-Prednisol(R) и Solu-Medrol(R)); цитокины: интерлейкин-2 (например, альдеслейкин и IL-2, например, Proleukin(R)), интерлейкин-11 (например, опревелкин, например, Neumega(R)), альфа-интерферон (например, IFN-альфа, например, Intron(R) A и Roferon-A(R)); агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (LHRH): гозерелин (например, Zoladex(R)); прогестероны: мегестрол (например, ацетат мегестрола, например, Megace(R)); прочие цитотоксичные агенты: триоксид мышьяка (например, Trisenox(R)), аспарагиназа (например, L-аспарагиназа, L-аспарагиназа Egrwinia, например, Elspar(R) и Kidrolase(R)); препараты против тошноты: антагонисты рецептора NK-1: касопитант (например, Rezonc(R) и Zunrisa(R) производства компании GlaxoSmithKline); и цитопротекторные агенты: амифостин (например, Ethyol(R)), лейковорин (например, лейковорин кальция, цитроворум-фактор и фолиновая кислота).

Иллюстративные варианты реализации

Вариант реализации № 1: Соединение формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ,

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ,

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ,

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ,

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{Ala}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный

гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Alb} , и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂.

Вариант реализации № 2: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Г), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3 или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

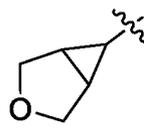
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{Ala}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂;



при условии, что, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 3: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3 или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ,

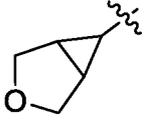
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^{Ala}$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$ или $-NH_2$;

при условии, что, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 4: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, $-OR^{Ala}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{Ala} ; и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 5: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-OR^{A1a}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{A1a} , и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 6: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

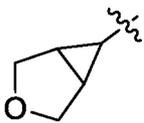
T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ,

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-OR^{A1a}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{A1a} , и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами;

при условии, что, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 7: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

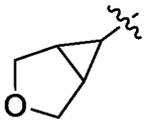
T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-OR^{A1a}$ или $-O-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1a} ; и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами;

при условии, что, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 8: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH-(C_1-C_6)$ алкил, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -ОН, -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; причем -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)ОН;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 9: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C₁-C₆ алкил) или C₁-C₆ алкил; причем -O-(C₁-C₆ алкил) или C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -ОН, -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; причем -O-(C₁-C₆ алкил) или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)ОН;

Ar^1 представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 10: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более C₁-C₆ алкил;

T представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более 6-членными гетероциклоалкилами; и

Ar^1 представляет собой C₆ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 11: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой СН;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами;

T представляет собой C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или более 6-членными моноциклическими гетероциклоалкилами; и

Ar^1 представляет собой C_6 арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 12: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что W представляет собой СН.

Вариант реализации № 13: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что W представляет собой N.

Вариант реализации № 14: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ; и

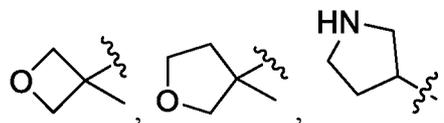
каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C_1-C_6 алкил), C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; причем -O-(C_1-C_6 алкил), C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами.

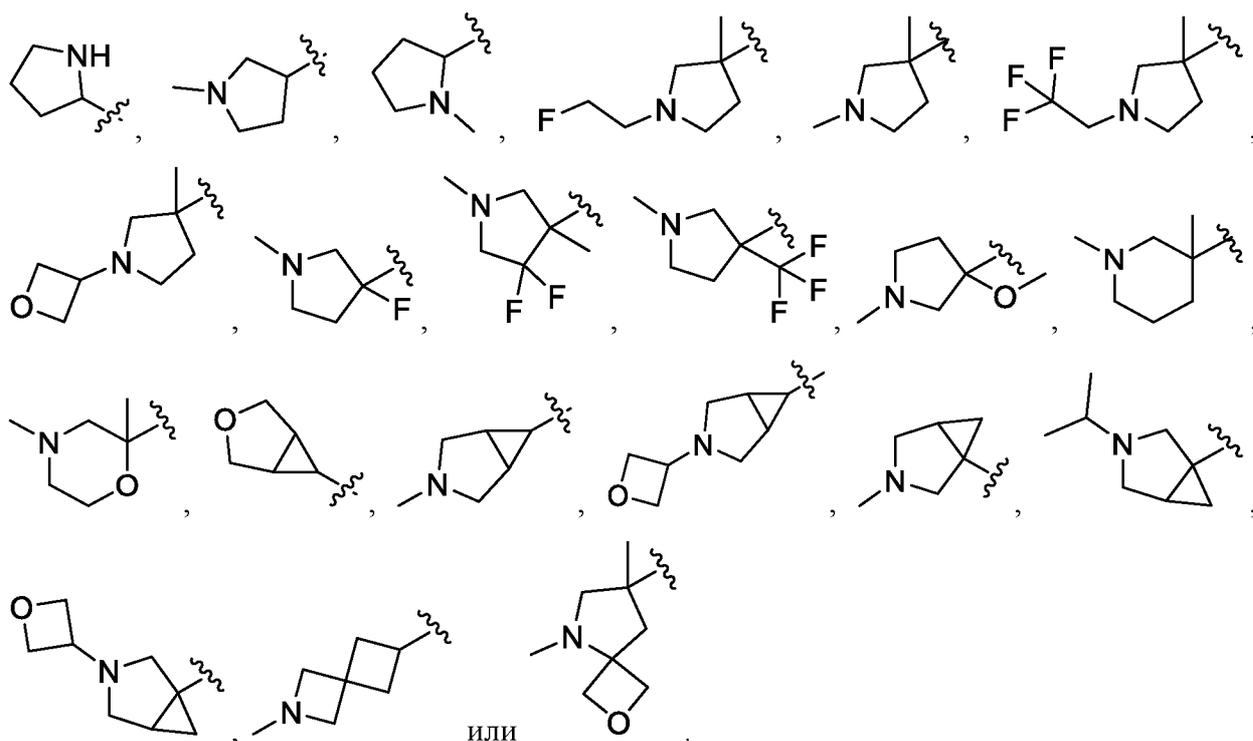
Вариант реализации № 15: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, причем оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z .

Вариант реализации № 16: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, причем оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z .

Вариант реализации № 17: Соединение по любому из предшествующих вариантов

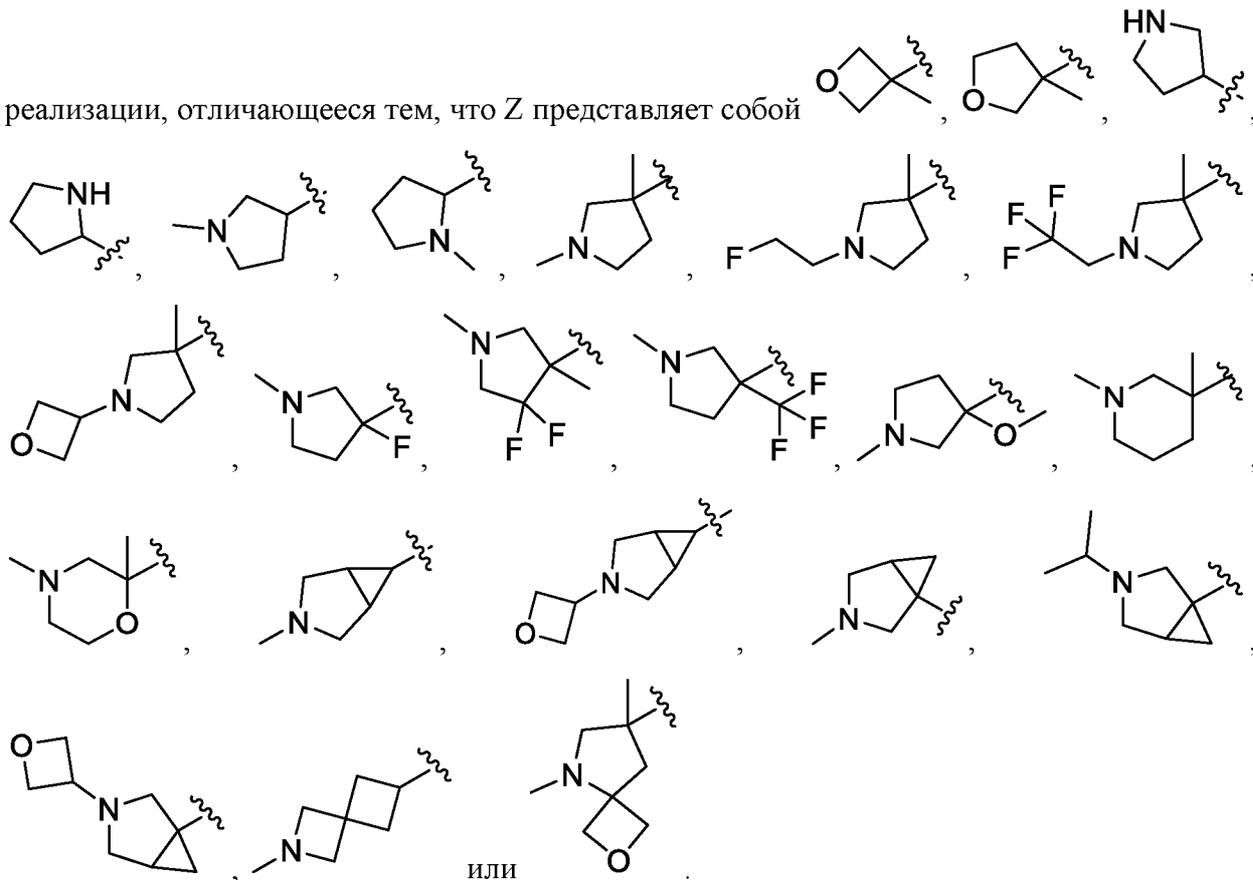
реализации, отличающееся тем, что Z представляет собой





Вариант реализации № 18: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что Z представляет собой



Вариант реализации № 19: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой галоген.

Вариант реализации № 20: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 21: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой CN, -OH или $-NH_2$.

Вариант реализации № 22: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем $-O-(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} .

Вариант реализации № 23: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{Za} .

Вариант реализации № 24: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-OCH_3$.

Вариант реализации № 25: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 26: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой C_1-C_6 алкил.

Вариант реализации № 27: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой метил, этил или пропил.

Вариант реализации № 28: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 29: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой CF_3 .

Вариант реализации № 30: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой C_3-C_{10}

циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za}.

Вариант реализации № 31: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

Вариант реализации № 32: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za}.

Вариант реализации № 33: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой оксетанил.

Вариант реализации № 34: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Za} представляет собой галоген.

Вариант реализации № 35: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Za} представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 36: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Za} представляет собой CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации № 37: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta}, и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-

(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации № 38: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta}; и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации № 39: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

Вариант реализации № 40: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

Вариант реализации № 41: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

Вариант реализации № 42: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; причем $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил; причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

Вариант реализации № 43: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 44: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-OCH_3$.

Вариант реализации № 45: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 46: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-NHCH_3$.

Вариант реализации № 47: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, необязательно замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 48: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$.

Вариант реализации № 49: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой метил или этил.

Вариант реализации № 50: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $C_1-C_6 \text{ алкил}$, замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 51: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $-CHFCl$.

Вариант реализации № 52: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что T представляет собой $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, необязательно замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 53: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой C_2-C_6 алкенил.

Вариант реализации № 54: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой этенил.

Вариант реализации № 55: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой пропенил.

Вариант реализации № 56: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой пентенил.

Вариант реализации № 57: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 58: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-10-членный гетероциклоалкил; причем 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

Вариант реализации № 59: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой C_2-C_6 алкинил.

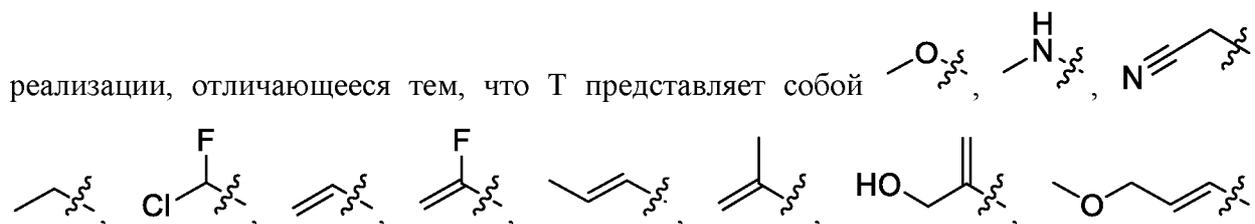
Вариант реализации № 60: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой пропилил.

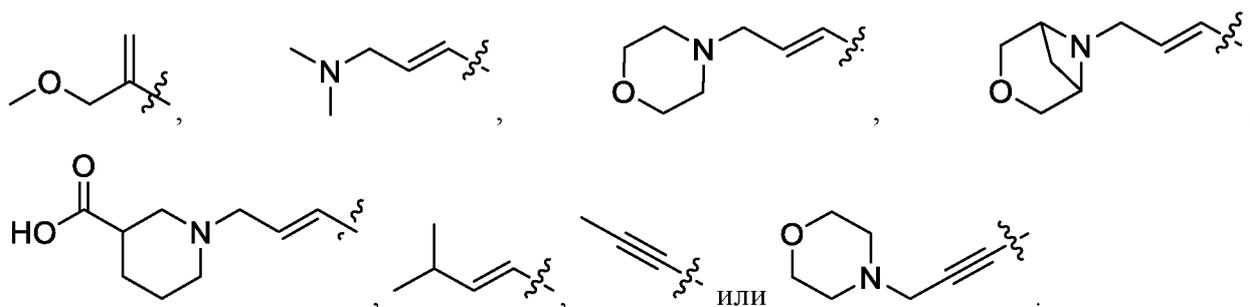
Вариант реализации № 61: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой C_2-C_6 алкинил, замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 62: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой пропилил, замещенный одним или более R^T .

Вариант реализации № 63: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой пропилил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами.

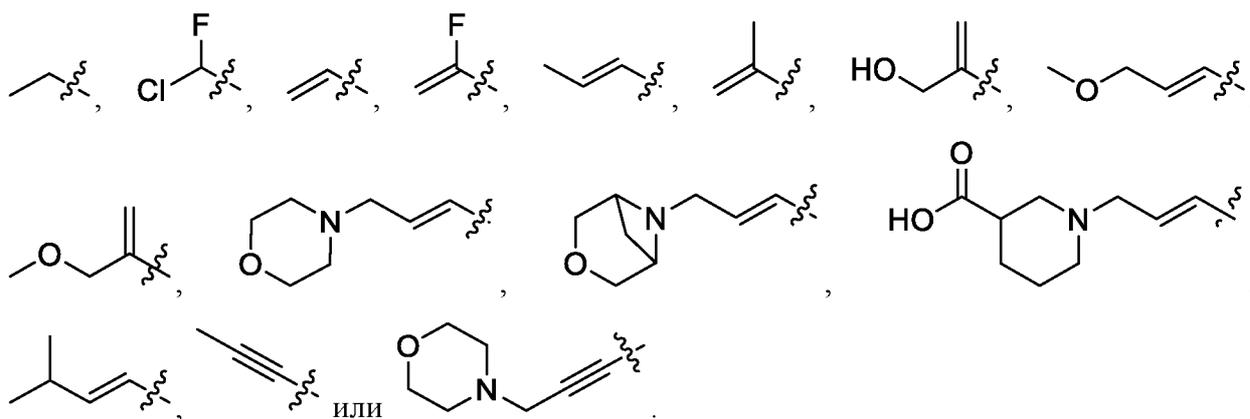
Вариант реализации № 64: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой





Вариант реализации № 65: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что Т представляет собой



Вариант реализации № 66: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой галоген.

Вариант реализации № 67: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой CN, -ОН или $-NH_2$.

Вариант реализации № 68: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$; причем указанный $O-(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ необязательно замещен одним или более R^{Ta} .

Вариант реализации № 69: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

Вариант реализации № 70: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^{Ta} .

Вариант реализации № 71: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой C_3-C_{10}

циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta}.

Вариант реализации № 72: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более C(=O)ОН.

Вариант реализации № 73: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Ta} представляет собой C(=O)ОН.

Вариант реализации № 74: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Ta} представляет собой галоген, CN, -ОН, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации № 75: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1};

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, CN, -ОН, -NH₂, -OR^{A1a}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1a};

каждый R^{A1a} независимо представляет собой галоген, CN, -ОН, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; причем -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1b}; и

каждый R^{A1b} независимо представляет собой галоген, CN, -ОН или -NH₂.

Вариант реализации № 76: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил.

Вариант реализации № 77: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar¹ представляет собой C₆-C₁₀ арил, замещенный одним или более R^{A1}.

Вариант реализации № 78: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar¹ представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами, -OR^{A1a} или -O-(C₁-C₆ алкилами); причем -O-(C₁-C₆ алкил) необязательно замещен одним или более R^{A1a}, и каждый R^{A1a} независимо представляет

собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 79: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами.

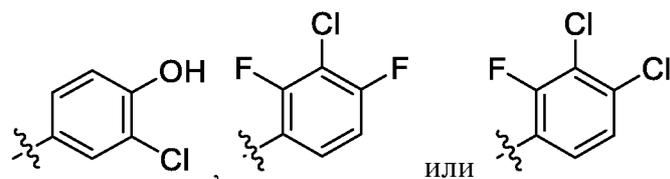
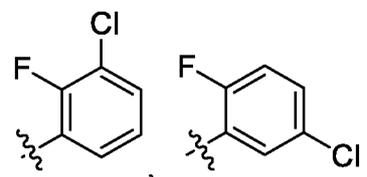
Вариант реализации № 80: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним F и одним Cl.

Вариант реализации № 81: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, причем фенил дополнительно замещен $-O-(C_6-C_{10}$ арилом) или $-O-(5-10-членным гетероарилом)$; при этом $-O-(C_6-C_{10}$ арил) или $-O-(5-10-членный гетероарил)$ необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 82: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, причем фенил дополнительно замещен $-O$ -фенилом или $-O$ -пиридином; при этом $-O$ -фенил или $-O$ -пиридин необязательно замещен одним или более галогенами.

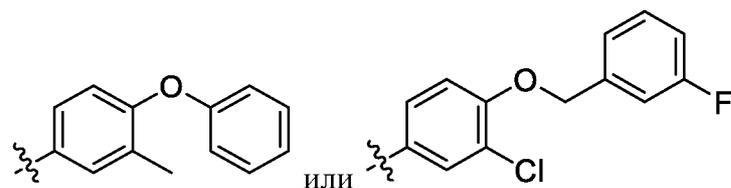
Вариант реализации № 83: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой



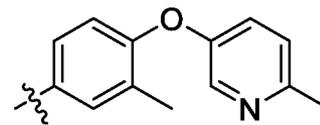
Вариант реализации № 84: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой

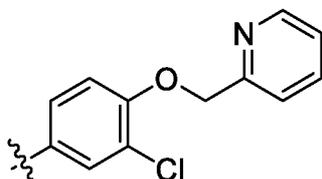


Вариант реализации № 85: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой

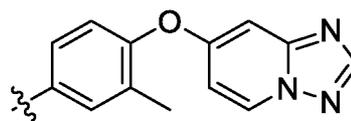


или



Вариант реализации № 86: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой



Вариант реализации № 87: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой галоген.

Вариант реализации № 88: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{A1} представляет собой Cl.

Вариант реализации № 89: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой CN, -OH или $-NH_2$.

Вариант реализации № 90: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-OR^{A1a}$.

Вариант реализации № 91: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-$ (C_6-C_{10} арил) или $-O-$ (5-10-членный гетероарил); причем $-O-$ (C_6-C_{10} арил) или $-O-$ (5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{A1b} .

Вариант реализации № 92: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-$ (C_6-C_{10} арил) или $-O-$ (5-10-членный гетероарил); причем $-O-$ (C_6-C_{10} арил) или $-O-$ (5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 93: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-$ фенил или $-O-$ пиридирил; причем $-O-$ фенил или $-O-$ пиридирил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 94: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{A1a} .

Вариант реализации № 95: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, замещенный одним или более C_6-C_{10} арилами или 5-10-членными гетероарилами, причем C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 96: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-CH_2-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-O-CH_2-(5-10\text{-членный гетероарил})$, причем $-O-CH_2-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-O-CH_2-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 97: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой $-O-CH_2\text{-фенил}$ или $-O-CH_2\text{-пиридинил}$, причем $-O-CH_2\text{-фенил}$ или $-O-CH_2\text{-пиридинил}$ необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 98: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1a} .

Вариант реализации № 99: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1a} представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, причем $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{A1b} .

Вариант реализации № 100: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1a} представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1b} .

Вариант реализации № 101: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; причем C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

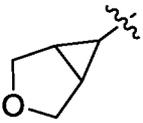
Вариант реализации № 102: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Ala} представляет собой фенил или пиридинил; причем фенил или пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации № 103: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой галоген.

Вариант реализации № 104: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой Cl.

Вариант реализации № 105: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Alb} представляет собой CN, -OH или $-NH_2$.

Вариант реализации № 106: Соединение по любому из предшествующих вариантов

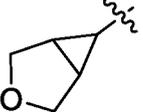
реализации, отличающееся тем, что, если Z представляет собой , то

T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ; и причем C_2-C_6 алкенил замещен одним или более R^T

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-C_1-C_6$ алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ; и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

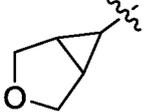
Вариант реализации № 107: Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, отличающееся тем, что, если Z представляет собой , то T не представляет собой  или .

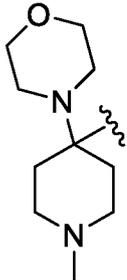
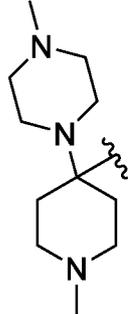
Вариант реализации № 108: Соединение по любому из предшествующих вариантов

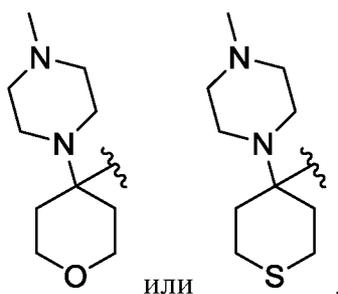
реализации, отличающееся тем, что, если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

Вариант реализации № 109: Соединение по любому из предшествующих вариантов

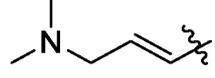
реализации, отличающееся тем, что Z не представляет собой .

Вариант реализации № 110: Соединение по любому из предшествующих вариантов

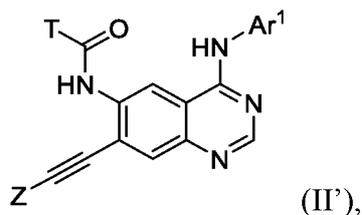
реализации, отличающееся тем, что Z не представляет собой , ,



Вариант реализации № 111: Соединение по любому из предшествующих вариантов

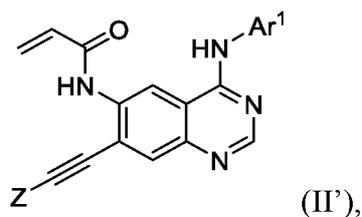
реализации, отличающееся тем, что T не представляет собой .

Вариант реализации № 112: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (II'):



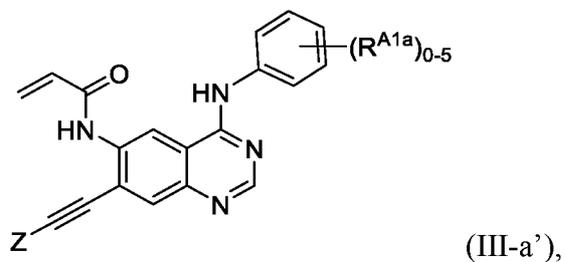
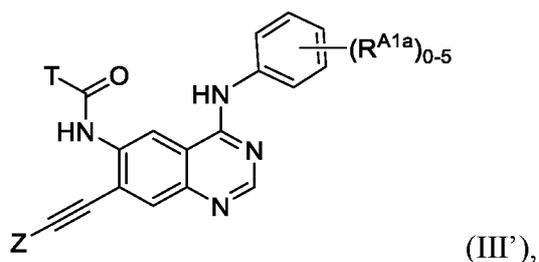
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

Вариант реализации № 113: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (II'):



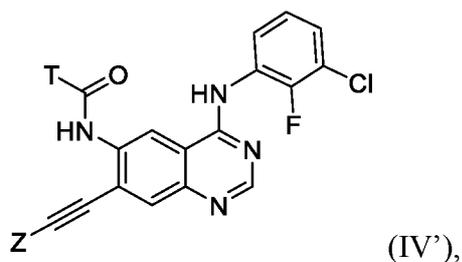
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

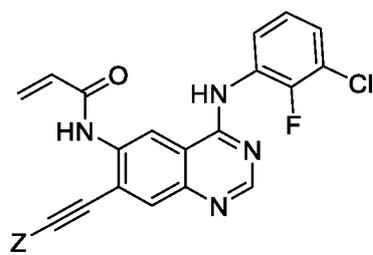
Вариант реализации № 114: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (III') или (III'-a):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

Вариант реализации № 115: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (IV') или (IV'-a):

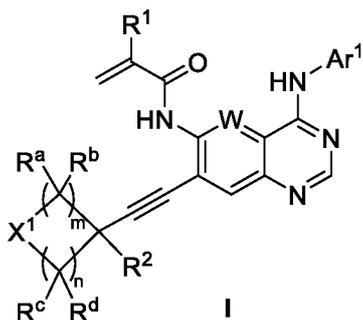




(IV-a'),

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

Вариант реализации № 116: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что соединение имеет формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

W представляет собой CH или N;

X¹ представляет собой -O-, -S-, -NR³-;

R^a, R^b независимо друг от друга представляют собой водород, C₁₋₄ алкил, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с X¹, если X¹ представляет собой NR³, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²

R^c, R^d независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил;

R¹ представляет собой H или F;

R² представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, или представляет собой -(CH₂)_q-, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a;

R³ представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2; и

Ar¹ представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещен одной или более группами, выбранными из галогена, -CF₃, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, гидроксид-С₁₋₅ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₆ арила, C₁₋₆ алкокси-С₅₋₆ гетероарила, амина, амина-С₁₋₄ алкила, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆

аминоалкил-С₆ арила, С₁₋₆ аминоалкил-С₅₋₆ гетероарила, С₁₋₆ алкоксикарбонила, С₁₋₆ алкоксиаминокарбонила, арил-С₁₋₆ алкокси или С₆ арила.

Вариант реализации № 117: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что, если X¹ представляет собой –NR³–, то R² не представляет собой водород.

Вариант реализации № 118: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что, если X¹ представляет собой –NR³–, то R² представляет собой С₁₋₄ алкил или представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

Вариант реализации № 119: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что X¹ представляет собой –NR³–, и R² не представляет собой водород.

Вариант реализации № 120: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что X¹ представляет собой –NR³–, и R² представляет собой С₁₋₄ алкил или представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

Вариант реализации № 121: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что, если n равен 0, то R² представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

Вариант реализации № 122: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что, если n равен 0, то R² представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³.

Вариант реализации № 123: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что n равен 0, и R² представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a.

Вариант реализации № 124: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что n равен 0, и R² представляет собой –(CH₂)_q–, который образует кольцо с R³.

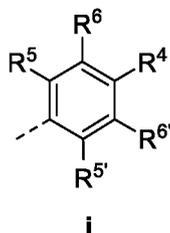
Вариант реализации № 125: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что X¹ представляет собой NR³ или O, и при этом R³ представляет собой метил, этил, н-пропил или н-бутил.

Вариант реализации № 126: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R¹ представляет собой водород.

Вариант реализации № 127: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R² представляет собой метил, этил, н-пропил или н-

бутил, предпочтительно метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

Вариант реализации № 128: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ag^1 имеет формулу i или ее фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил;

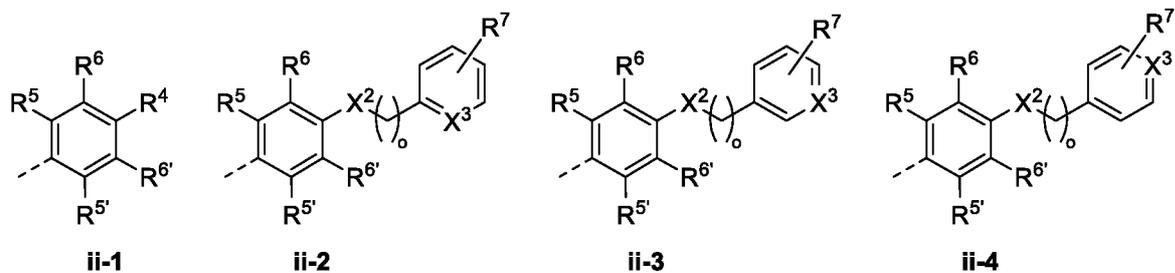
R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl.

Вариант реализации № 129: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 130: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 131: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

Вариант реализации № 132: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ag^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4 или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

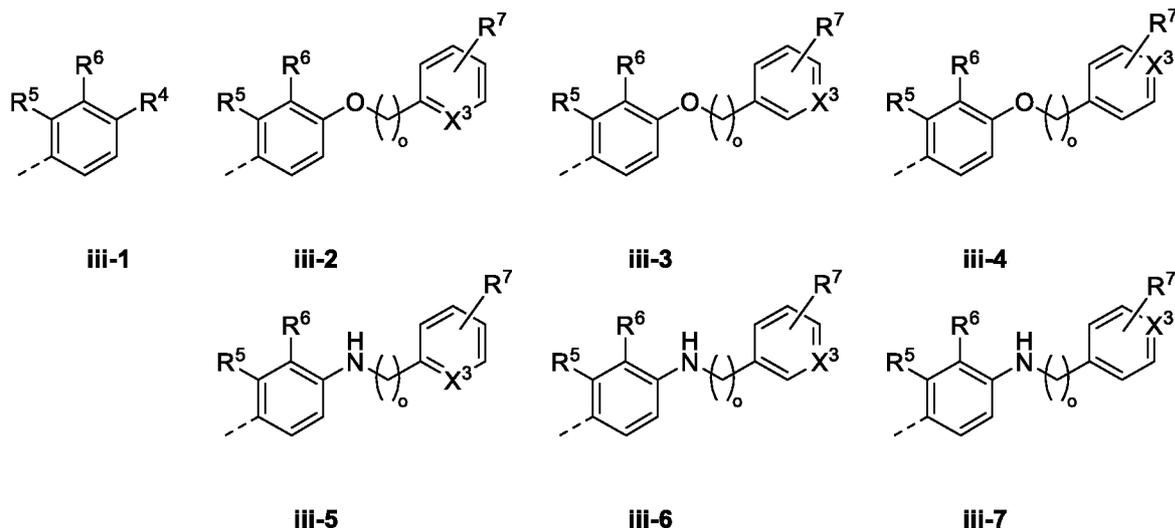
R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

Вариант реализации № 133: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 134: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 135: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

Вариант реализации № 136: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^3 представляет собой СН или N, предпочтительно N;

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

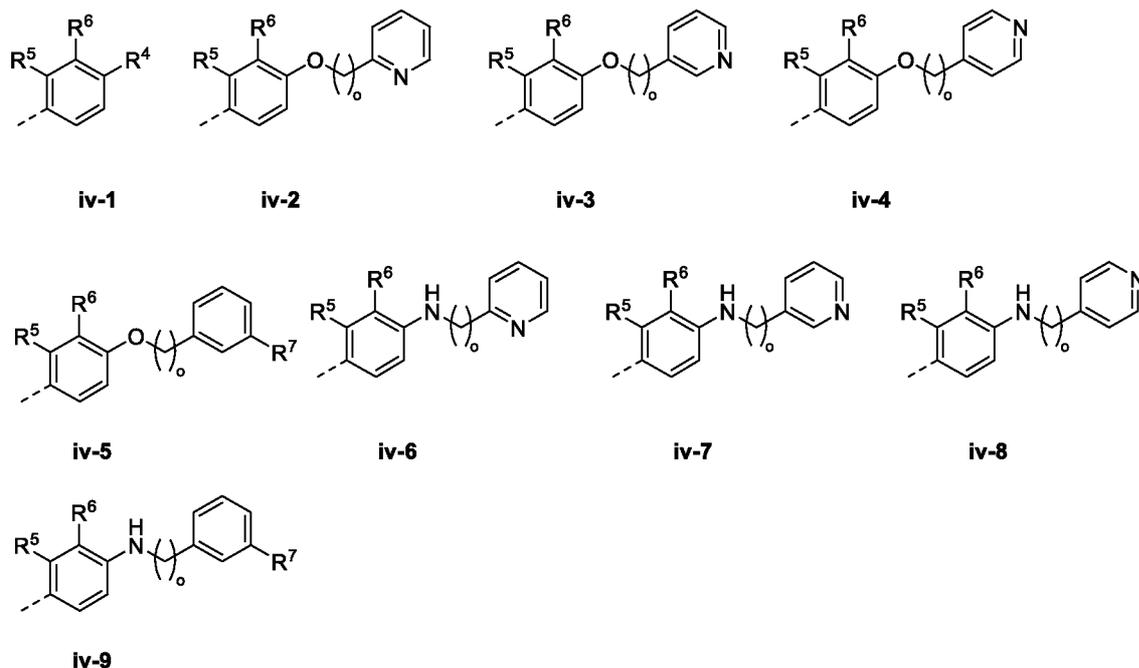
R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

Вариант реализации № 137: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 138: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 139: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

Вариант реализации № 140: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что Ar^1 имеет формулу iv-1, iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

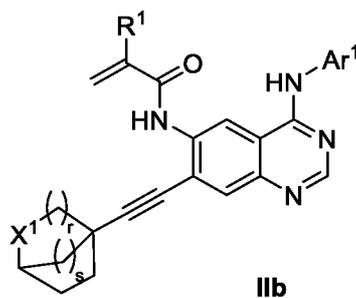
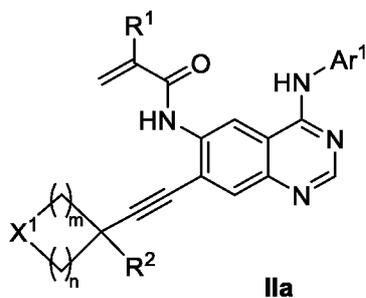
R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

Вариант реализации № 141: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 142: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 143: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 , или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с одним из R^a .

Вариант реализации № 144: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу Па или Пб



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

X^1 представляет собой $-O-$ или $-NR^3-$;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно метил, или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 ;

R^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой $-(CH_2)_p-$, который образует кольцо с R^2 ;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2;

r равен 0 или 1;

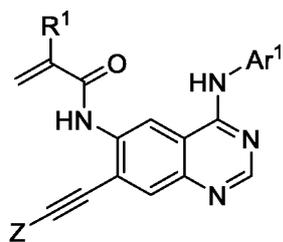
s равен 1 или 2; и

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещен одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминал- C_6 арила, C_{1-6} аминал- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила.

Вариант реализации № 145: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 146: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, или R^2 представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, который образует кольцо с R^3 .

Вариант реализации № 147: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу III



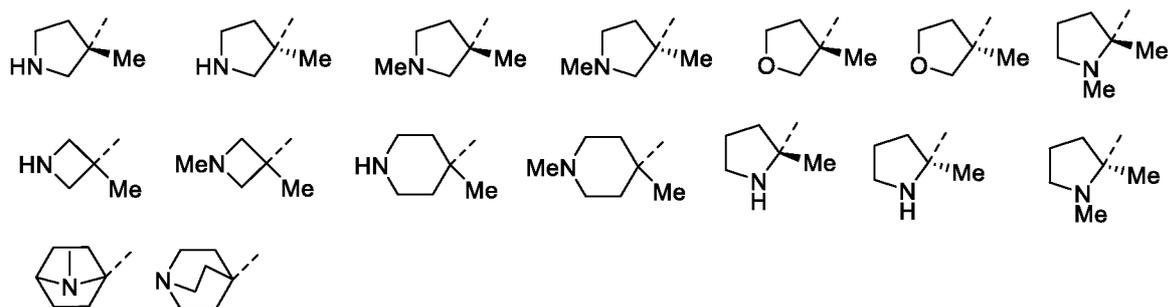
III

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

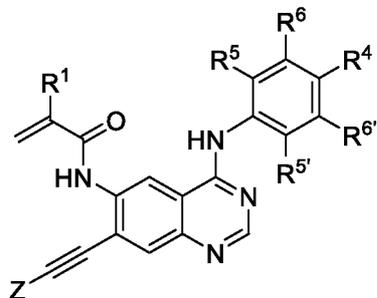
Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещен одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминал- C_6 арила, C_{1-6} аминал- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил или C_6 арила;

Z выбран из



Вариант реализации № 148: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 149: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу IV



IV

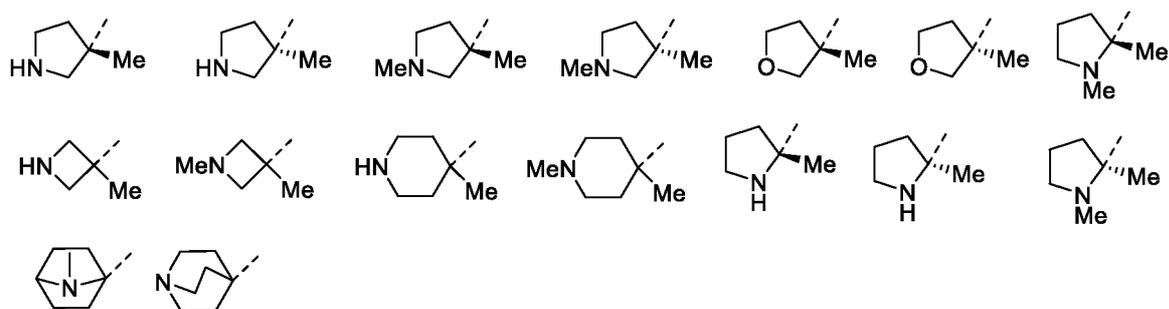
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

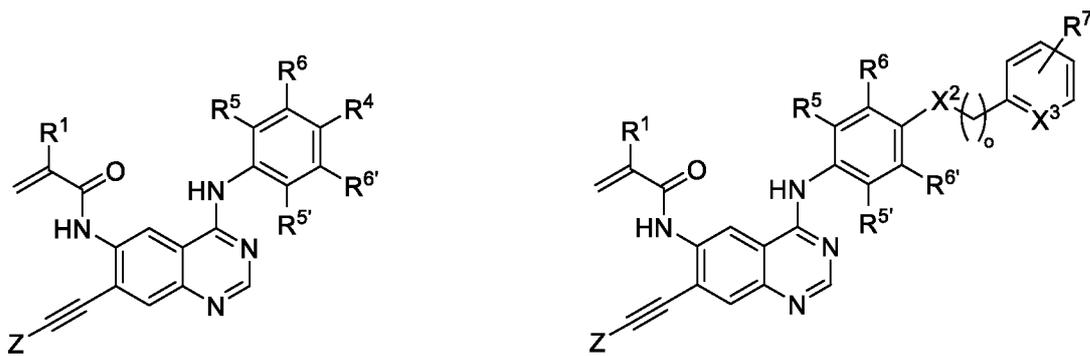
Z выбран из



Вариант реализации № 150: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

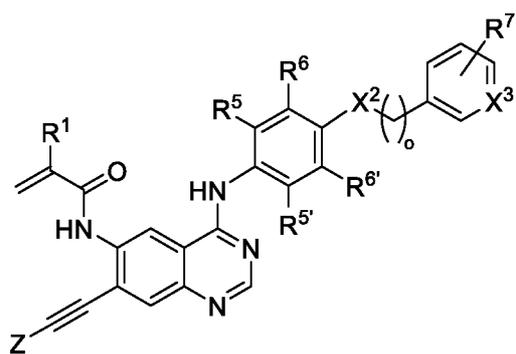
Вариант реализации № 151: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 152: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу V-1, V-2, V-3 или V-4

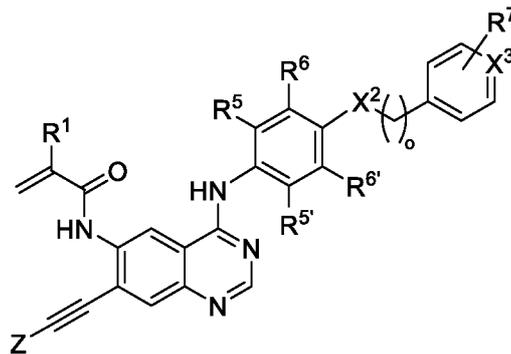


V-1

V-2



V-3



V-4

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

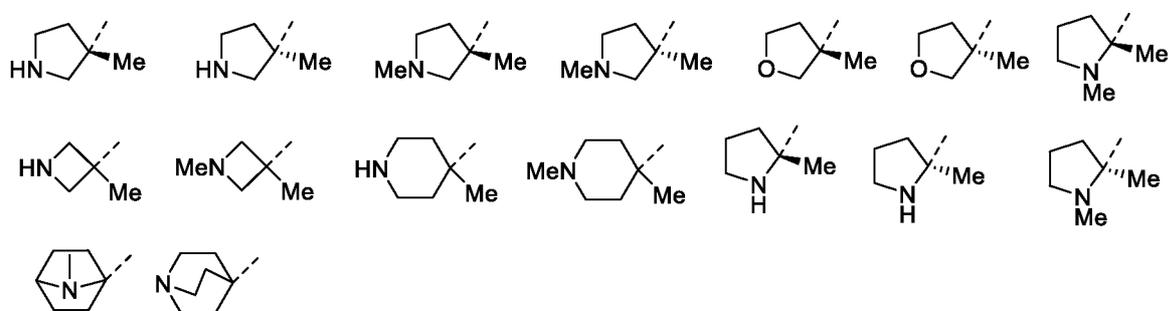
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

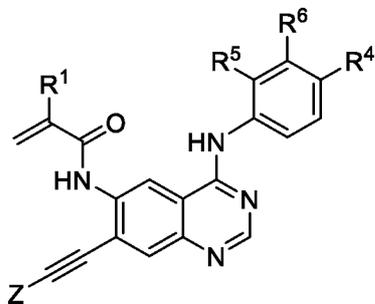
Z выбран из



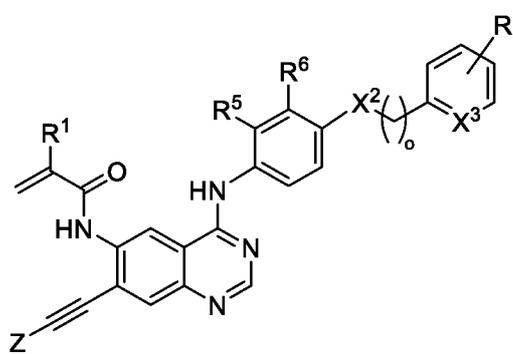
Вариант реализации № 153: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 154: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

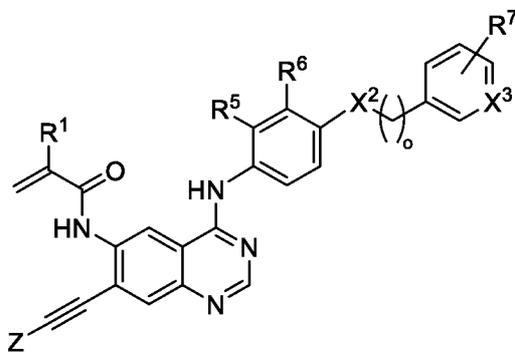
Вариант реализации № 155: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4



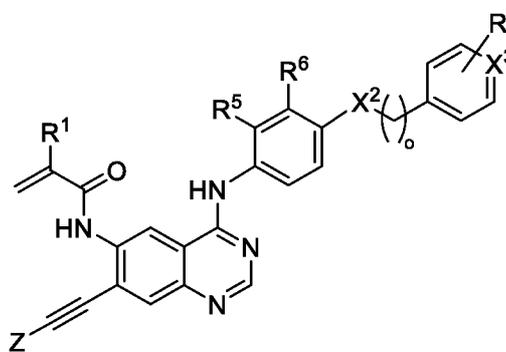
VI-1



VI-2



VI-3



VI-4

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

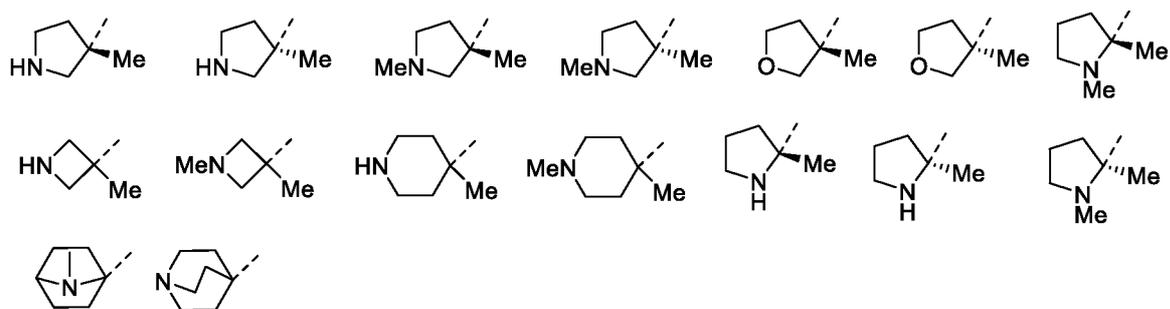
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

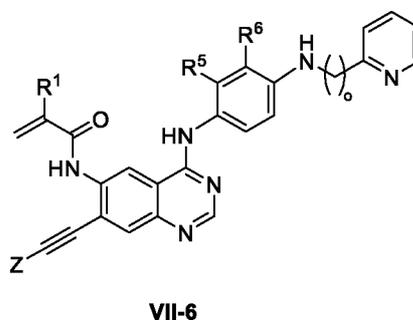
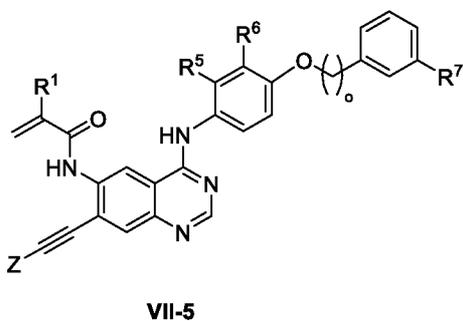
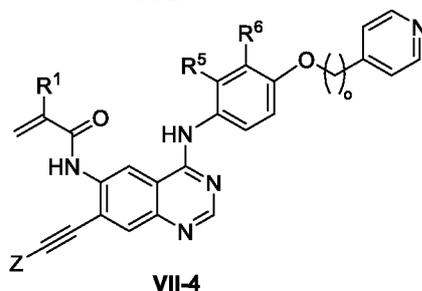
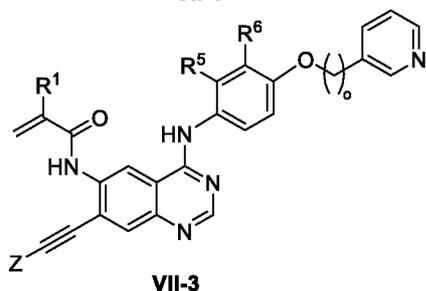
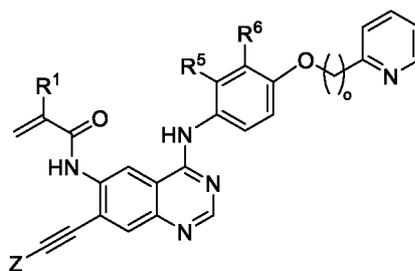
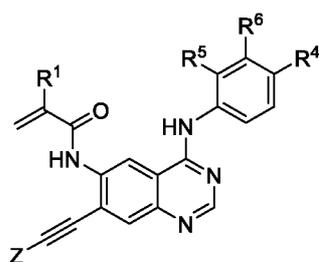
Z выбран из

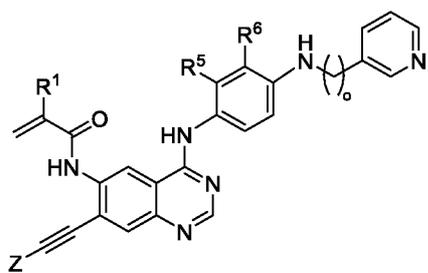


Вариант реализации № 156: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

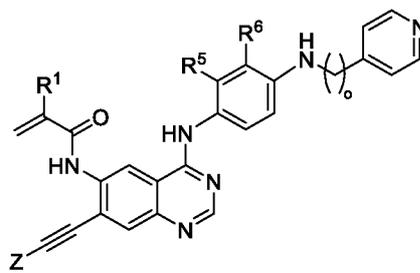
Вариант реализации № 157: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 158: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9

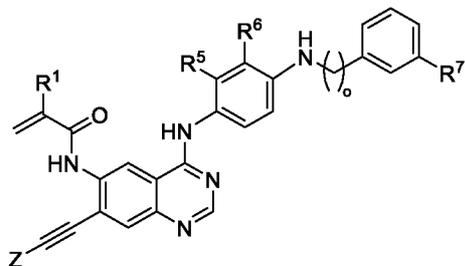




VII-7



VII-8



VII-9

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

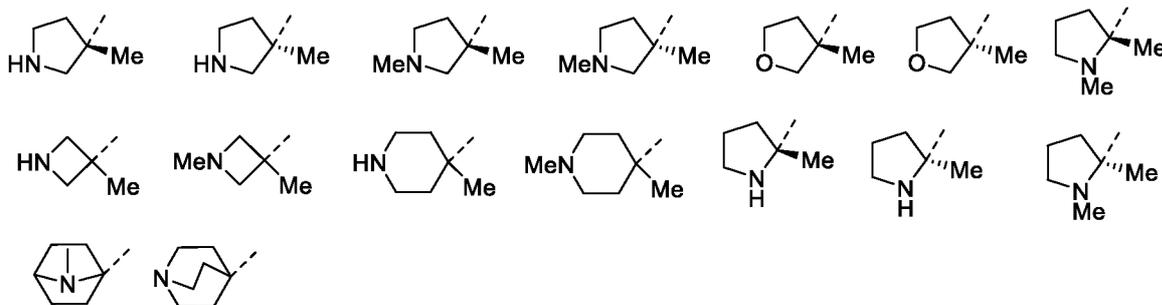
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



Вариант реализации № 159: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F, и/или R^6 представляет собой F или Cl.

Вариант реализации № 160: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

Вариант реализации № 161: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, выбранное из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

Вариант реализации № 162: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, выбранное из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

Вариант реализации № 163: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, выбранное из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.

Вариант реализации № 164: Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих вариантов реализации и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант реализации № 165: Композиция по любому из предшествующих вариантов реализации, дополнительно содержащая второй терапевтически активный агент.

Вариант реализации № 166: Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 167: Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 168: Способ предупреждения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 169: Способ предупреждения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 170: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предупреждения или лечения рака.

Вариант реализации № 171: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

Вариант реализации № 172: Композиция по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

Вариант реализации № 173: Композиция по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предупреждения или лечения рака.

Вариант реализации № 174: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой солидную опухоль.

Вариант реализации № 175: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся

тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, глиобластома (GBM), рак головы и шеи, рак легких, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) или любой их подтип.

Вариант реализации № 176: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластома (GBM) или любой ее подтип.

Вариант реализации № 177: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластома.

Вариант реализации № 178: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора ErbB.

Вариант реализации № 179: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора ErbB содержит аллостерическую мутацию.

Вариант реализации № 180: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора ErbB представляет собой аллостерический вариант рецептора ErbB.

Вариант реализации № 181: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Вариант реализации № 182: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR.

Вариант реализации № 183: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант EGFR содержит аллостерическую мутацию.

Вариант реализации № 184: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2).

Вариант реализации № 185: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

Вариант реализации № 186: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора HER2 содержит аллостерическую мутацию.

Вариант реализации № 187: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант или онкогенную мутацию обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

Вариант реализации № 188: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что до лечения с применением соединения согласно настоящему описанию субъект проходил лечение терапевтическим агентом, отличным от соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 189: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак или опухоль, или ее клетка является нечувствительной или резистентной к лечению терапевтическим агентом, отличным от соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 190: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что у субъекта имеется нежелательная реакция на лечение терапевтическим агентом, отличным от соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 191: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что терапевтически эффективное количество уменьшает тяжесть признака или симптома рака.

Вариант реализации № 192: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что признак рака включает степень злокачественности опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает снижение степени злокачественности опухоли.

Вариант реализации № 193: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что признак рака включает метастаз опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение метастаза или уменьшение скорости или степени метастазирования.

Вариант реализации № 194: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что признака рака включает объем опухоли, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение опухоли или уменьшение ее объема.

Вариант реализации № 195: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что симптом рака включает боль, и при этом уменьшение тяжести признака включает устранение или уменьшение боли.

Вариант реализации № 196: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что терапевтически эффективное количество индуцирует период ремиссии.

Вариант реализации № 197: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что терапевтически эффективное количество улучшает прогноз субъекта.

Вариант реализации № 198: Способ предупреждения или лечения глиобластомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 199: Способ предупреждения или лечения глиобластомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по любому из предшествующих вариантов реализации.

Вариант реализации № 200: Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предупреждения или лечения глиобластомы.

Вариант реализации № 201: Композиция по любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предупреждения или лечения глиобластомы.

Вариант реализации № 202: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

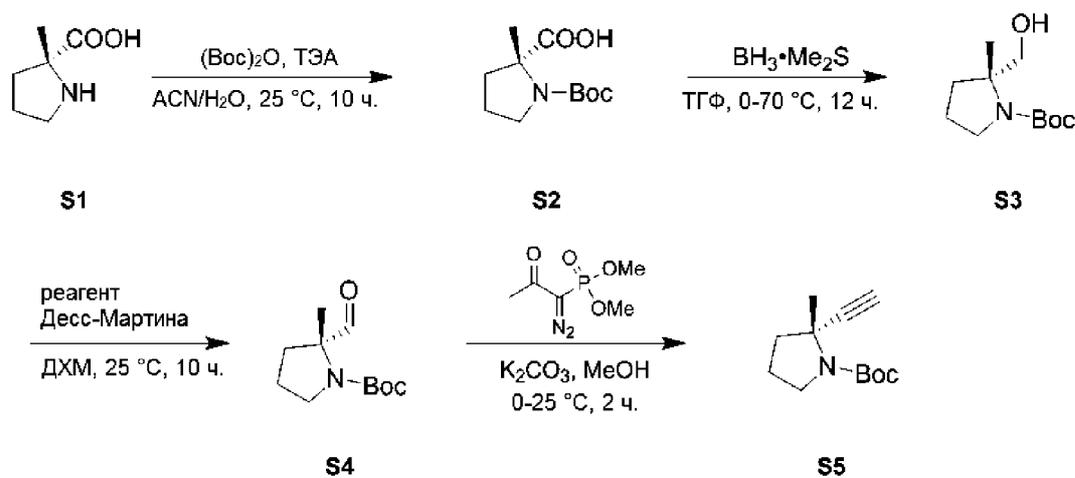
Вариант реализации № 203: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся

тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

Вариант реализации № 204: Способ, соединение для применения или композиция для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 1 и 2.

ПРИМЕРЫ

Получение (R)-трет-бутил-2-этинил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (S5)



[738] S2: К раствору (R)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты S1 (3,00 г, 23,3 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (7,05 г, 69,7 ммоль, 9,70 мл, 3,00 экв.) в смешанном растворителе из воды (20,0 мл) и ацетонитрила (20,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,58 г, 25,6 ммоль, 5,87 мл, 1,10 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 часов. pH реакционной смеси довели до примерно 2,00, постепенно добавляя водный раствор хлористоводородной кислоты (2,00 М, 15,0 мл). Фильтровали и концентрировали смесь с получением (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты S2 (4,20 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,65 - 3,46$ (m, 4H), 2,59 (br d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,55 - 1,53 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

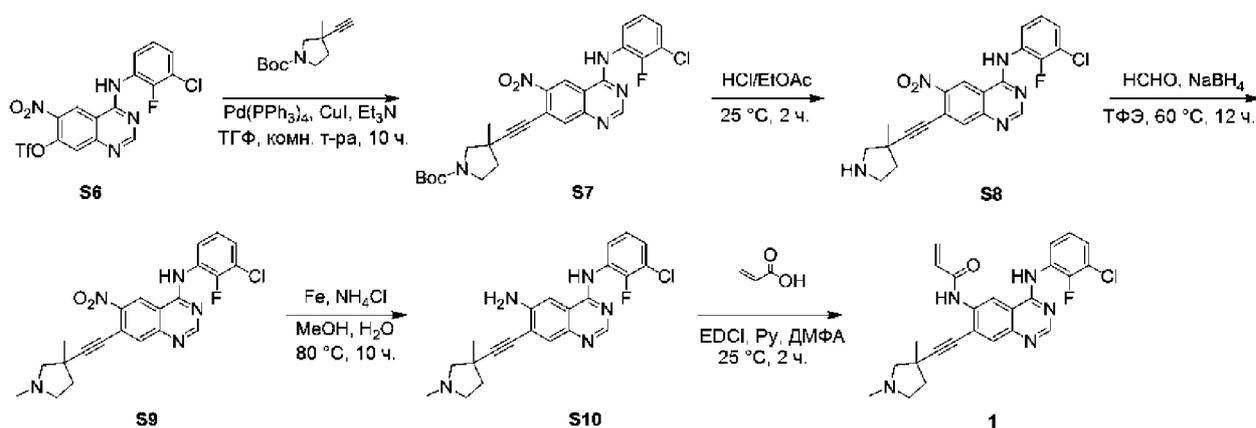
[739] S3: К раствору (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты S2 (5,30 г, 23,1 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50,0 мл) по каплям добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10,0 М, 4,62 мл, 2,00 экв.) при 0°C . Затем перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (15,0 мл) и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S3

(1,10 г, 5,11 ммоль, выход 22%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,72 - 3,64$ (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,27 (m, 1H), 2,03 - 1,70 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (s, 3H).

[740] S4: К раствору (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S3 (1,10 г, 5,11 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (15,0 мл) добавляли (1,1-диэтоксифосфорил-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (2,60 г, 6,13 ммоль, 1,90 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 часов. Фильтровали реакцию смесь и выливали фильтрат в насыщенный водный раствор карбоната натрия (60,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (2 × 30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-трет-бутил-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S4 (0,900 г, 4,22 ммоль, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества. Его напрямую использовали на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 9,26$ (s, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 1,3, 5,8 Гц, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,31 (s, 3H).

[741] S5: К раствору (R)-трет-бутил-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S4 (0,900 г, 4,22 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (8,00 мл) добавляли карбонат калия (1,17 г, 8,44 ммоль, 2,00 экв.) и по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,22 г, 6,33 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °С. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением (R)-трет-бутил-2-этинил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S5 (0,620 г, 2,96 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,56 - 3,40$ (m, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 2,21 (br s, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,55 (br s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 1. Синтез соединения 1



[742] Синтез S6: К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5,00 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (82,0 г, 689 ммоль, 50,0 мл, 28,8 экв.) по каплям добавляли диметилформаид (175 мг, 2,39 ммоль, 184 мкл, 0,100 экв.) в качестве катализатора. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,44 г, 23,9 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Продукт напрямую использовали на следующей стадии.

[743] К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,44 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в изопропанолe (100 мл) добавляли 3-хлор-2-фторанилин (3,83 г, 26,3 ммоль, 1,10 экв.). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением желтого твердого вещества, которое растирали с этилацетатом (50,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (20,0 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (8,40 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,5 (br s, 1 H), 9,7 - 10,0 (m, 1 H), 8,8 - 8,9 (m, 1 H), 7,9 - 8,1 (m, 1 H), 7,6 (td, J = 7,46, 1,47 Гц, 1 H), 7,5 (br t, J = 7,34 Гц, 1 H), 7,3 - 7,4 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z 336,9 [M+H] $^+$

[744] К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (8,40 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (100 мл) добавляли ацетат калия (12,2 г, 125 ммоль, 5,00 экв.) при 15 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (30,0 мл), сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S93 (9,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,0 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 7,4 - 7,5 (m, 2 H), 7,2 - 7,3 (m, 1 H), 7,0 - 7,1 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 335,2 [M+H] $^+$

[745] К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S93 (9,00 г, 26,9 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (10,6 г, 134 ммоль, 10,9 мл, 5,00 экв.) в дихлорметане (200 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (15,2 г, 53,8 ммоль, 8,87 мл, 2,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1:1~0:1) с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (4,00 г, 7,97 ммоль, выход 30%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,9 (br s, 1 H), 9,7 (br s, 1 H), 8,7 (br d, J = 9,41 Гц, 1 H), 8,1 (br s, 1 H), 7,5 - 7,6 (m, 2 H), 7,3 - 7,4 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 467,2 [M+H] $^+$

[746] S7: Смесь 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-

илтрифторметансульфоната S6 (0,500 г, 1,07 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (291 мг, 1,39 ммоль, 1,30 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (124 мг, 107 мкмоль, 0,100 экв.), йодида меди (I) (40,8 мг, 214 мкмоль, 0,200 экв.) и триэтиламина (325 мг, 3,21 ммоль, 447 мкл, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере азота в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S7 (525 мг, 998 мкмоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 12H).

[747] S8: Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S7 (0,520 г, 998 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси хлористоводородной кислоты и этилацетата (5,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S8 (0,500 г, неочищенный, хлористоводородная кислота) в виде желтого твердого вещества.

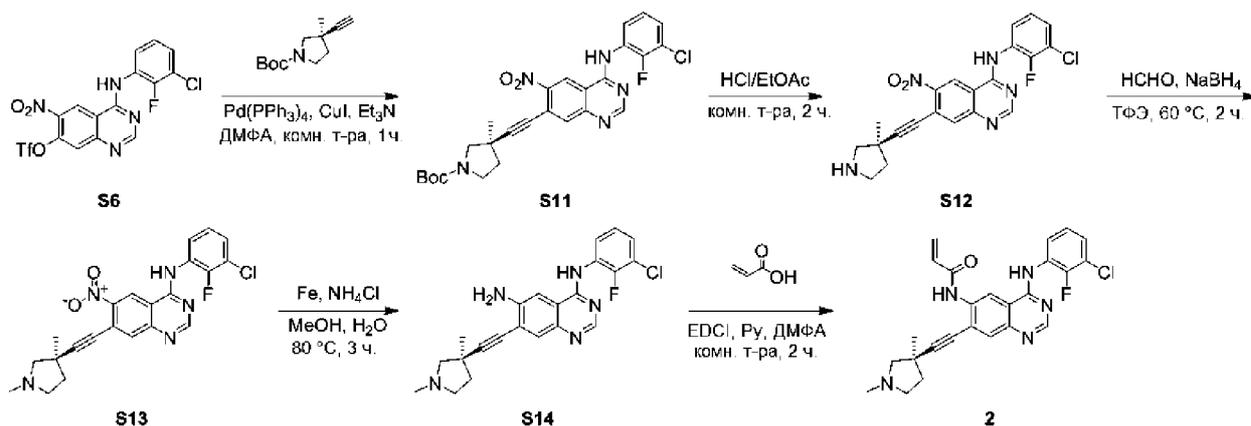
[748] S9: К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S8 (0,500 г, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (176 мг, 5,87 ммоль, 162 мкл, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (8,00 мл) добавляли боргидрид натрия (88,8 мг, 2,35 ммоль, 2,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Гасили реакционную смесь, добавляя метанол (10,0 мл), и концентрировали с получением остатка. Затем разбавляли смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S9 (0,500 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 8,91 - 8,78 (m, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 1H), 7,63 (br dd, J = 8,0, 12,0 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,17 (br t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 2,95 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 4H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

[749] S10: Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S9 (0,500 г, 1,14 ммоль, 1,00 экв.), хлорида аммония (182 мг, 3,41

ммоль, 3,00 экв.) и порошкообразного железа (190 мг, 3,41 ммоль, 3,00 экв.) в воде (8,00 мл) и метаноле (8,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 10 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, условия: H₂O-0,1% муравьиная кислота (FA)-ацетонитрил) и лиофилизировали с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S10 (за две стадии 0,220 г, 444 мкмоль, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (br dd, J = 1,2, 8,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,38 (br d, J = 12,6 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 3H).

[750] 1: Смесь N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S10 (0,250 г, 609 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (57,1 мг, 792 мкмоль, 54,4 мкл, 1,30 экв.), пиридина (144 мг, 1,83 ммоль, 147 мкл, 3,00 экв.) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (350 мг, 1,83 ммоль, 3,00 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; V%: 48%-78%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 1 (35,3 мг, 74,5 мкмоль, выход 12%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,13 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 1H), 8,60 - 8,54 (m, 1H), 8,28 (dt, J = 2,2, 7,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,52 - 6,43 (m, 1H), 6,40 - 6,29 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 1,2, 10,0 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,92 (dt, J = 5,8, 8,8 Гц, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 4H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,91 (ddd, J = 5,8, 8,8, 12,8 Гц, 1H), 1,47 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464,2 [M+H]⁺.

Пример 2. Синтез соединения 2



[751] S11: К смеси 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (710 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.), (R)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 1,67 ммоль, 1,10 экв.) и йодида меди (I) (57,9 мг, 304 мкмоль, 0,200 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) и триэтиламине (2,00 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (176 мг, 152 мкмоль, 0,100 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S11 (800 мг, 1,52 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,62 (br s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 3,61 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 526,0 [M+H]⁺.

[752] S12: К смеси (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S11 (700 мг, 1,33 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (10,0 мл) добавляли смесь хлористоводородной кислоты и этилацетата (4,00 М, 12,0 мл), перемешивали смесь при 15 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (10,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (5,00 мл), сушили в вакууме с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S12 (600 мг, 1,30 ммоль, выход 97%, хлористоводородная кислота) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 426,0 [M+H]⁺.

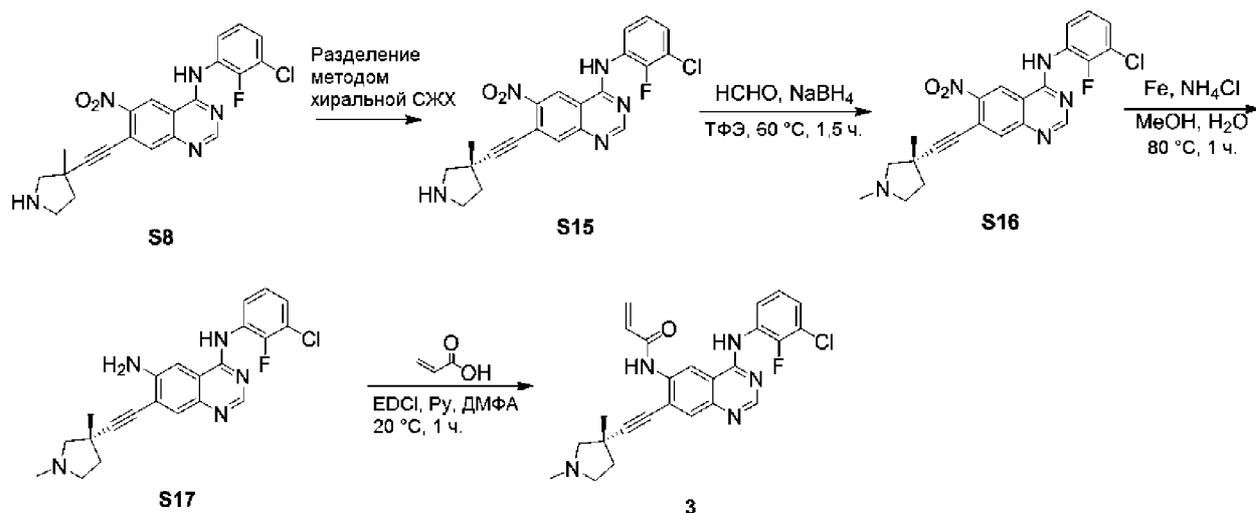
[753] S13: К смеси (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S12 (500 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегида (176 мг, 5,87 ммоль, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (8,00 мл) добавляли боргидрид натрия (88,8 мг, 2,35 ммоль, 2,00 экв.) при 15 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Гасили смесь метанолом (5,00 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Остаток

разбавляли этилацетатом (20,0 мл) и промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S13 (500 мг, 1,14 ммоль, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ = 8,87 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,46 (dt, J = 3,2, 7,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 2,96 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,65 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 4H), 1,96 (td, J = 7,2, 12,6 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H). MS (ESI) m/z 439,8 [M+H]⁺.

[754] S14: Смесь (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S13 (450 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (286 мг, 5,12 ммоль, 5,00 экв.) и хлорида аммония (274 мг, 5,12 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (10,0 мл) и воде (3,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (20,0 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20,0 мл), насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S14 (260 мг, 634 мкмоль, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 410,1 [M+H]⁺.

[755] 2: К смеси (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S14 (200 мг, 488 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (45,7 мг, 634 мкмоль, 1,30 экв.) и пиридина (154 мг, 1,95 ммоль, 4,00 экв.) в диметилформамиде (3,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (374 мг, 1,95 ммоль, 4,00 экв.) при 15 °С. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 2 часов и затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мкм, 250 мм*80 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 47%-67%, 10 мин) и (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 20%-50%, 9 мин) с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 2 (60,0 мг, 129 мкмоль, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ = 9,28 (br s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 6,67 - 6,56 (m, 2H), 5,87 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 4H), 2,50 (ddd, J = 5,6, 7,8, 13,2 Гц, 1H), 2,12 (ddd, J = 7,0, 8,6, 13,1 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464,0[M+H]⁺.

Пример 3. Синтез соединения 3



[756] S15: N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S8 (23,0 г, 54,0 ммоль, 1,00 экв.) разделяли методом хирального разделения (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; В%: 70%-70%, 8,9 мин;1900 мин) с получением (S)-N-(3-хлор -2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S15 (8,40 г, 18,2 ммоль, выход 34%, чистота 92%, э.и. 99%) и (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S12 (8,30 г, 16,6 ммоль, выход 31%, чистота 85%, э.и. 95%) в виде желтого твердого вещества. S15: МС (ИЭР) m/z 426,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,02 - 10,60 (m, 1H), 9,50 (br d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,80 - 8,59 (m, 1H), 8,25 - 8,04 (m, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 2H), 7,32 (br t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 5,3 Гц, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,53 (s, 3H); S12: MS (ESI) m/z 426,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (td, J = 6,8, 13,8 Гц, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,49 (s, 3H).

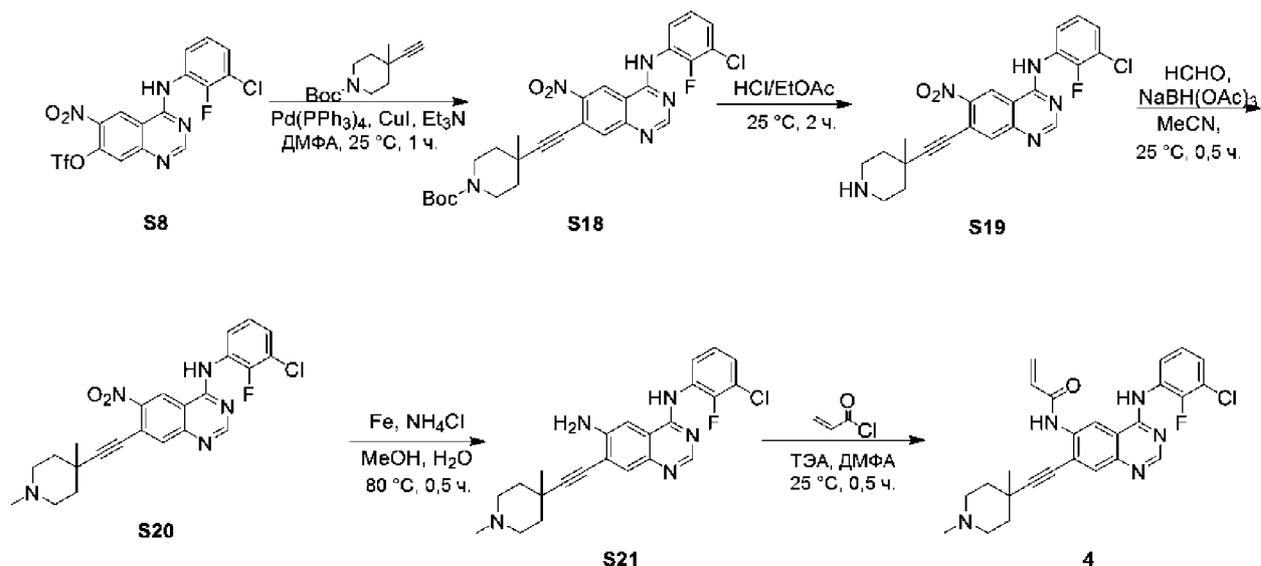
[757] S16: К раствору (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S15 (8,40 г, 19,7 ммоль, 1,00 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (80,0 мл) по частям добавляли параформальдегид (2,96 г, 98,6 ммоль, 2,72 мл, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (1,49 г, 39,5 ммоль, 2,00 экв.) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (50,0 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 70,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали

и концентрировали с получением (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S16 (7,50 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 440,1 $[M+H]^+$.

[758] S17: К раствору (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S16 (7,50 г, 17,1 ммоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (4,56 г, 85,5 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (80,0 мл) и воде (20,0 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (4,76 г, 85,3 ммоль, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (200 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S17 (6,10 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 410,1 $[M+H]^+$.

[759] 3: К раствору (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S17 (5,60 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (1,18 г, 16,4 ммоль, 1,13 экв.) и пиридина (4,32 г, 54,7 ммоль, 4,41 экв.) в диметилформамиде (40,0 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (10,5 г, 54,7 ммоль, 4,00 экв.). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол = от 1/0 до 10/1) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 11,5 мин) и лиофилизировали с получением (S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 3 (1,76 г, 3,71 ммоль, выход 27%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 (dt, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 5,89 (dd, J = 1,2, 10,1 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,01 (dt, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 2,58 (dt, J = 6,1, 9,1 Гц, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 5,6, 8,8, 12,9 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464,2 $[M+H]^+$.

Пример 4. Синтез соединения 4



[760] S18: К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (600 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-этинил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (315 мг, 1,41 ммоль, 1,10 экв.), триэтиламина (390 мг, 3,86 ммоль, 536 мкл, 3,00 экв.) и йодида меди (I) (48,9 мг, 257 мкмоль, 0,200 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (148 мг, 128 мкмоль, 0,100 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь для удаления диметилформамида. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата S18 (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 540,2 [M+H]⁺.

[761] S19: Смесь трет-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата S18 (700 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) в растворе хлороводорода в этилацетате (4 М, 3,00 мл, 9,26 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (10,0 мл) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4-метилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S19 (550 мг, 1,25 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 440,2 [M+H]⁺.

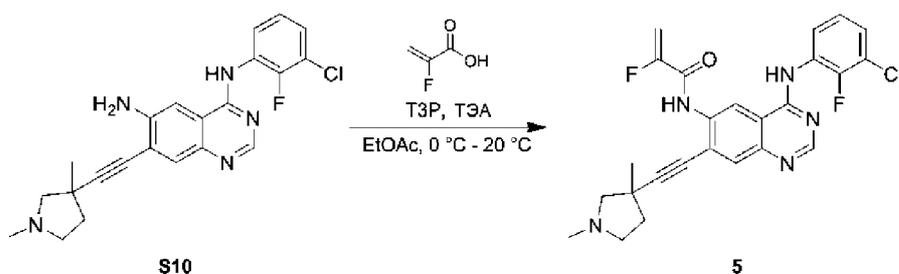
[762] S20: К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4-метилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S19 (450 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) и формальдегида (415 мг, 5,12 ммоль, 5,00 экв.) в ацетонитриле (5,00 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (650 мг, 3,07 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 50,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S20 (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 454,4 [M+H]⁺.

[763] S21: Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S20 (400 мг, 881 мкмоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (492 мг, 8,81 ммоль, 10,0 экв.) и хлорида аммония (471 мг, 8,81 ммоль, 10,0 экв.) в метаноле (2,00 мл) и воде (1,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% NH₃·H₂O) и лиофилизировали с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S21 (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 424,2 [M+H]⁺.

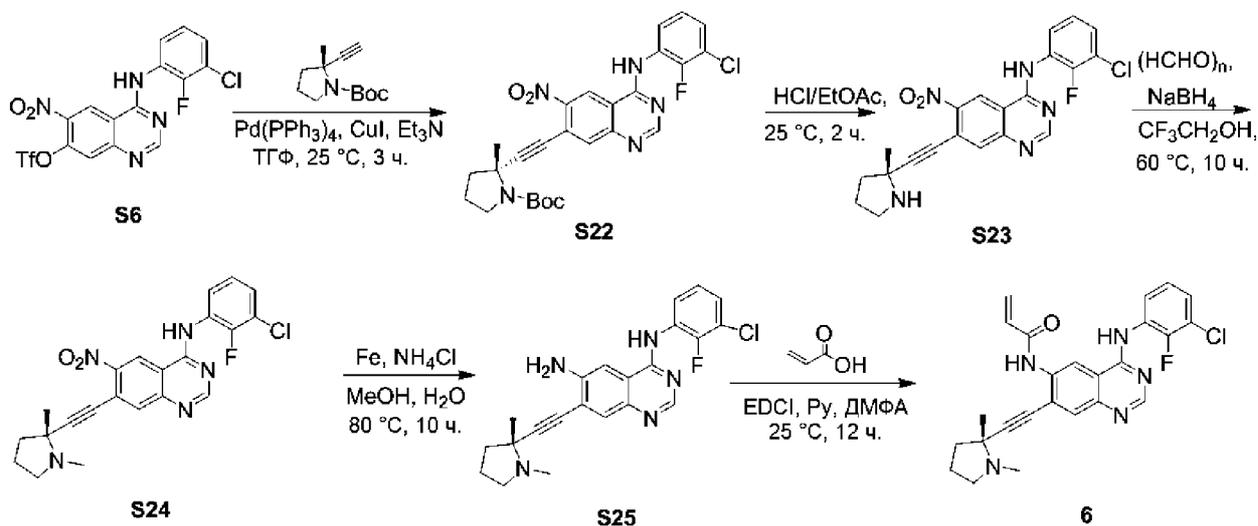
[764] 4: К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S21 (100 мг, 235 мкмоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (47,7 мг, 471 мкмоль, 2,00 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (23,5 мг, 259 мкмоль, 1,10 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Фильтровали реакцию смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 27%-57%, 10 мин) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 4 (3,51 мг, 7,27 мкмоль, выход 3%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,10 (br s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,51 (br s, 2H), 7,30 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 10,3, 17,2 Гц, 1H), 6,34 (br d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,85 (br d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,64 (br d, J = 11,4 Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (br d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,54 (dt, J = 3,7, 12,4 Гц, 2H), 1,34 (s, 3H). MS (ESI) m/z 478,3 [M+H]⁺.

Пример 5. Синтез соединения 5



[765] 5: К раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S10 (250 мг, 610 мкмоль, 1,00 экв.), 2-фторакриловой кислоты (82,4 мг, 915 мкмоль, 1,50 экв.) и триэтиламина (494 мг, 4,88 ммоль, 679 мкл, 8,00 экв.) в этилацетате (3,00 мл) по каплям добавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,55 г, 2,44 ммоль, 1,45 мл, чистота 50%, 4,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN (=MeCN)]; В%: 32%-62%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-фторакриламида 5 (35,22 мг, 67,9 мкмоль, выход 11%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 10,12 (br s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,30 (br t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,89 - 5,69 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 3,7, 15,7 Гц, 1H), 2,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,86 (td, J = 7,3, 12,5 Гц, 1H), 1,43 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 482,1 [M+H]⁺.

Пример 6. Синтез соединения 6



[766] S22: Смесь 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (1,20 г, 2,57 ммоль, 1,00 экв.), (R)-трет-бутил-2-этинил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S5 (591 мг, 2,83 ммоль, 1,10 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (297 мг, 257 мкмоль, 0,100 экв.), йодида меди (I) (97,9 мг, 514 мкмоль, 0,200 экв.) и триэтиламина (780 мг, 7,71 ммоль, 1,07 мл, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) дегазировали и три раза продували азотом. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (R)-трет-бутил-2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S22 (1,43 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,92 - 8,69 (m, 2H), 8,14 - 7,99 (m, 1H), 7,67 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 3,45 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,74 (br s, 3H), 1,49 (br s, 9H).

[767] S23: Растворяли (R)-трет-бутил-2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S22 (1,90 г, 3,61 ммоль, 1,00 экв.) в растворе хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 18,0 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2-метилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S23 (1,60 г, 3,46 ммоль, выход 96%, гидрохлорид) в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,28 - 10,05 (m, 2H), 9,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (dt, J = 1,1, 8,1 Гц, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,83 (s, 3H).

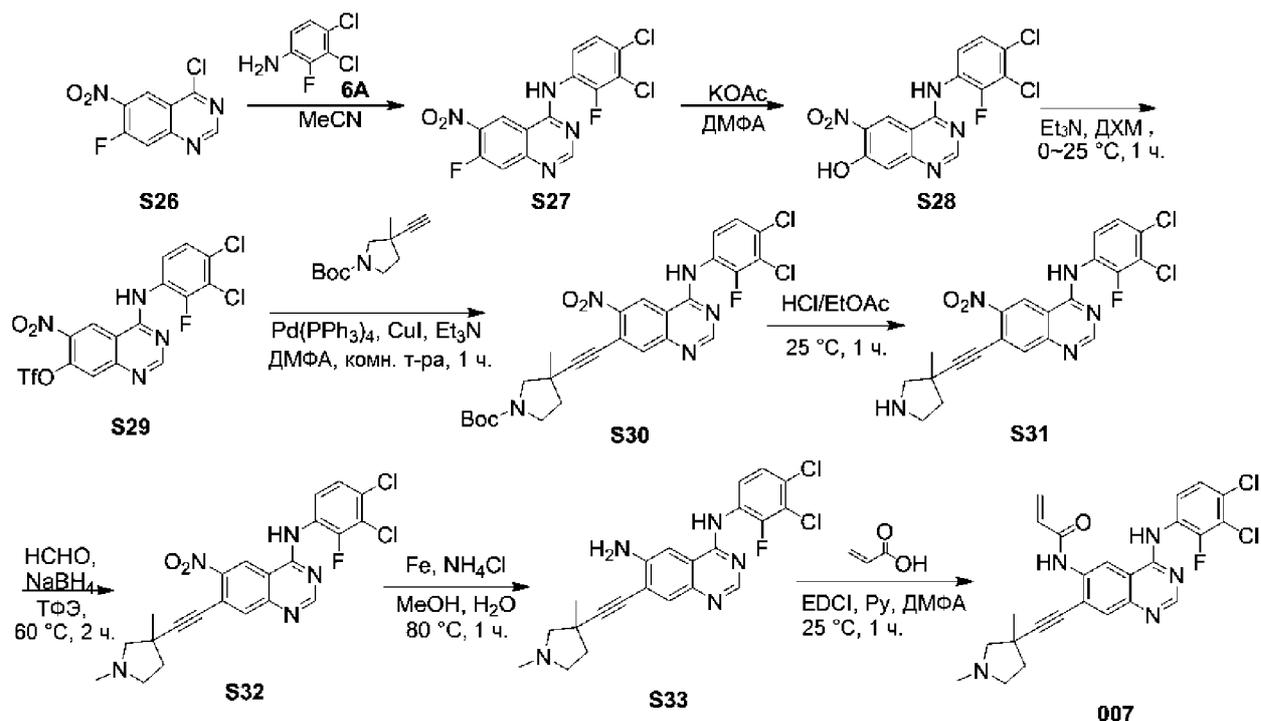
[768] S24: К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2-метилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S23 (1,60 г, 3,46 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) и параформальдегида (519 мг, 17,3 ммоль, 476 мкл, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (16,0 мл) медленно добавляли боргидрид натрия (654 мг, 17,3 ммоль, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 10 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, 330 г; условия: CH_3CN - 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S24 (0,360 г, 0,818 ммоль, выход 23%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (br t, J = 7,30 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 3H), 1,54 (s, 3H).

[769] S25: К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S24 (0,358 г, 813 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (8,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли хлорид аммония (348 мг, 6,51 ммоль, 8,00 экв.) и порошкообразное железо (363 мг, 6,51 ммоль, 8,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 80 °С в течение 10 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток выливали в воду (20,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (3 × 30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, 80 г; условия: CH₃CN-0,1% NH₃H₂O) с получением (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S25 (0,160 г, 390 мкмоль, выход 48%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,59 - 8,52 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 - 2,16 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 3H), 1,45 (s, 3H).

[770] 6: К раствору (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S25 (0,076 г, 185 мкмоль, 1,00 экв.) и акриловой кислоты (26,7 мг, 370 мкмоль, 25,5 мкл, 2,00 экв.) в диметилформамиде (3,00 мл) добавляли пиридин (44,0 мг, 556 мкмоль, 44,9 мкл, 3,00 экв.) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (88,9 мг, 463 мкмоль, 2,50 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм ×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)-этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 6 (18,09 мг, 38,60 мкмоль, выход 21%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 0,7, 16,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 10,3, 16,8 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), MS (ESI) m/z 464,2 [M+H]⁺.

Пример 7. Синтез соединения 7



[771] S27: Смесь 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина S26 (3,00 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.) и 3,4-дихлор-2-фторанилина (2,37 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (30,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (20,0 мл) и фильтровали, промывали осадок на фильтре этилацетатом (10,0 мл) и концентрировали досуха с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина S27 (4,00 г, 10,8 ммоль, выход 82%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,87 - 9,72 (m, 1H), 8,90 - 8,79 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 1H), 7,81 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H). MS (ESI) m/z 370,8 [M+H]⁺.

[772] S28: К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина S27 (4,00 г, 10,8 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (40,0 мл) добавляли ацетат калия (5,29 г, 53,9 ммоль, 5,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 5 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Растирали остаток с водой (50,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (30,0 мл), сушили в вакууме с получением 4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S28 (3,50 г, 9,48 ммоль, выход 88%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 368,9 [M+H]⁺.

[773] S29: К раствору 4-(3,4-дихлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола S28 (3,50 г, 9,48 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (3,75 г, 47,4 ммоль, 3,83 мл, 5,00 экв.) в дихлорметане (40,0 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый пероксиангидрид (5,35 г, 18,9 ммоль, 3,13 мл, 2,00 экв.) при 0 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (300 мл) и экстрагировали водную фазу

этилацетатом (3 × 100 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением 4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S29 (700 мг, 1,40 ммоль, выход 14%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (ИЭР) m/z 500,9 [M+H]⁺.

[774] S30: К раствору 4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S29 (600 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (4,36 г, 43,1 ммоль, 6,00 мл, 36,0 экв.) в диметилформамиде (6,00 мл) добавляли йодид меди (I) (45,6 мг, 239 мкмоль, 0,200 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (138 мг, 119 мкмоль, 0,100 экв.) при 25 °С в атмосфере азота, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (120 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 6/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S30 (600 мг, 1,07 ммоль, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,84 - 10,57 (m, 1H), 9,57 - 9,22 (m, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 1H), 3,61 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 504,1 [M+H-56]⁺.

[775] S31: К раствору трет-бутил-3-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S30 (500 мг, 892 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 15,1 экв.) при 25 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (400 мг, 869 мкмоль, выход 97%) S31 в виде желтого маслянистого вещества. МС (ИЭР) m/z 460,1 [M+H]⁺.

[776] S32: К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S31 (400 мг, 869 мкмоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (130 мг, 4,35 ммоль, 119 мкл, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (4,00 мл) добавляли боргидрид натрия (65,7 мг, 1,74 ммоль, 2,00 экв.) при 25 °С, перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Гасили реакцию, медленно добавляя метанол, и затем концентрировали с

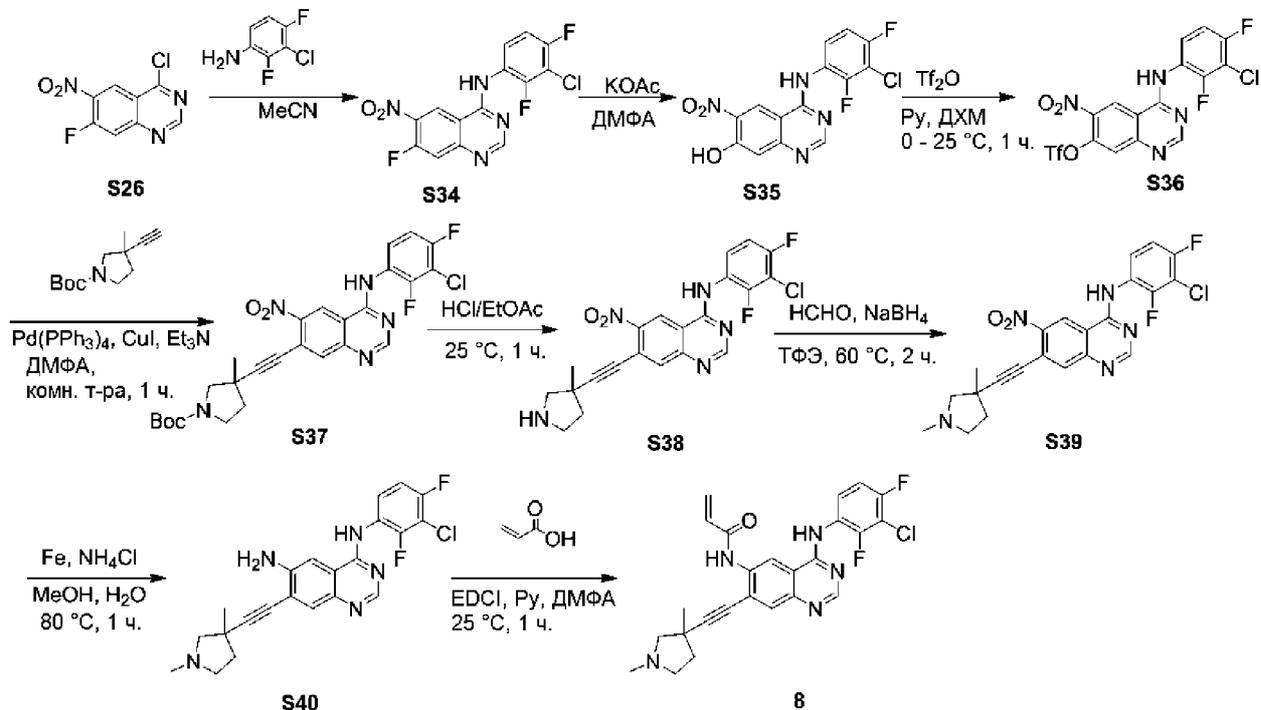
получением остатка, который выливали в воду (80,0 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S32 (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 474,4 [M+H]⁺.

[777] S33: Смесь N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S32 (400 мг, 843 мкмоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (141 мг, 2,53 ммоль, 3,00 экв.) и хлорида аммония (225 мг, 4,22 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (4,00 мл) и воде (2,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат с получением остатка, выливали остаток в воду (80,0 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% гидроксида аммония) с получением N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S33 (140 мг, 315 мкмоль, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 444,1 [M+H]⁺.

[778] 7: К раствору N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S33 (100 мг, 225 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (16,2 мг, 225 мкмоль, 15,4 мкл, 1,00 экв.) и пиридина (89,0 мг, 1,13 ммоль, 90,8 мкл, 5,00 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (172 мг, 900 мкмоль, 4,00 экв.), перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 51%-70%, 10 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 3-100 C18 Ultra (150*25 мм *3 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 14%-44%, 10 мин) с получением N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 7 (29,0 мг, 53,2 мкмоль, выход 23%, FA) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,07 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,24 (dd, J = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 6,51 - 6,35 (m, 2H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 3,17 (br d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,60 (dt, J = 6,0, 9,4 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,96 (ddd, J = 6,2, 8,8, 13,0 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 498,1

[M+H]⁺.

Пример 8. Синтез соединения 8



[779] S34: Смесь 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина S26 (3,50 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2,4-дифторанилина (2,52 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (30,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (20,0 мл) и фильтровали, промывали осадок на фильтре этилацетатом (10,0 мл) и концентрировали досуха с получением N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-мина S34 (4,20 г, 11,8 ммоль, выход 77%) в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 354,9 [M+H]⁺.

[780] S35: К раствору N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-мина S34 (4,05 г, 11,4 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформаиде (40,0 мл) добавляли ацетат калия (5,60 г, 57,1 ммоль, 5,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 5 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Растирали остаток с водой (50,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (30,0 мл), сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S35 (3,50 г, 9,92 ммоль, выход 87%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 353,0 [M+H]⁺.

[781] S36: К раствору 4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S35 (3,00 г, 8,51 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (3,36 г, 42,5 ммоль, 3,43 мл, 5,00 экв.) в дихлорметане (40,0 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый пероксиангидрид (4,80 г, 17,0 ммоль, 2,81 мл, 2,00 экв.) при 0 °С, перемешивали смесь при

25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 50,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением 4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S36 (1,20 г, 2,48 ммоль, выход 29%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,02 - 8,96 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,07 (dt, J = 5,4, 8,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H). MS (ESI) m/z 484,9 [M+H]⁺.

[782] S37: К раствору 4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S36 (1,00 г, 2,06 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (518 мг, 2,48 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламина (2,18 г, 21,6 ммоль, 3,00 мл, 10,5 экв.) в диметилформамиде (6,00 мл) добавляли йодид меди (I) (78,6 мг, 413 мкмоль, 0,200 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (238 мг, 206 мкмоль, 0,100 экв.) при 25 °С в атмосфере азота, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (120 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 6/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S37(1,20 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 10,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,41 (br s, 2H), 3,61 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 487,9 [M+H-56]⁺.

[783] S38: К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S37 (900 мг, 1,65 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (4,00 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в этилацетате (4,00 мл) при 25 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (5,00 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (2,00 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S38 (1,00 г, неочищенный, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 9,74 (br s, 1H), 9,61 (s, 2H), 8,80 (br s,

1H), 8,21 (br s, 1H), 7,46 (dt, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,33 (td, J = 6,2, 12,6 Гц, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 1H), 1,53 (s, 3H). MS (ESI) m/z 444,0 [M+H]⁺.

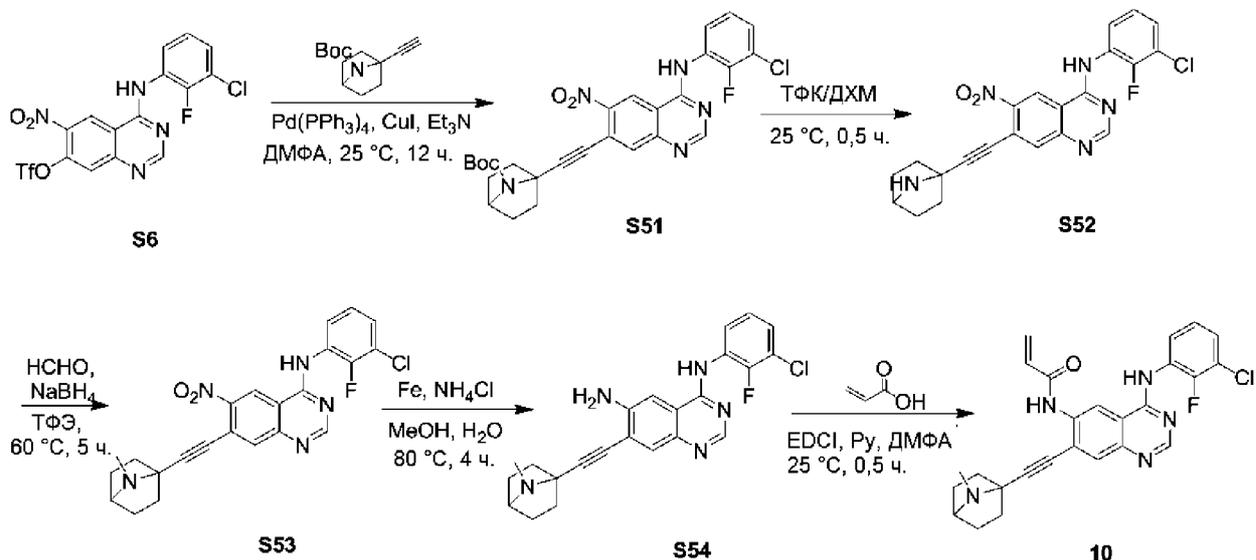
[784] S39: К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S38 (600 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (203 мг, 6,76 ммоль, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (4,00 мл) добавляли боргидрид натрия (102 мг, 2,70 ммоль, 2,00 экв.) при 25 °С, перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили, медленно добавляя метанол, и затем концентрировали с получением остатка, который выливали в воду (50,0 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S39 (550 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 458,1 [M+H]⁺.

[785] S40: Смесь N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S39 (700 мг, 1,53 ммоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (256 мг, 4,59 ммоль, 3,00 экв.) и хлорида аммония (409 мг, 4,64 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (7,00 мл) и воде (3,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат с получением остатка, остаток выливали в воду (80,0 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N4-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S40 (500 мг, 1,17 ммоль, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 428,2 [M+H]⁺.

[786] 8: К раствору N⁴-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S40 (200 мг, 467 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (34,0 мг, 468 мкмоль, 32,0 мкл, 1,00 экв.) и пиридина (185,0 мг, 2,34 ммоль, 189 мкл, 5,00 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (358 мг, 1,87 ммоль, 4,00 экв.), перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)- ACN]; V%: 37%-65%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 8 (40,6 мг, 1,84 ммоль, выход 18%, FA) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,04 (dt, J = 5,6, 8,8 Гц,

1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 6,39 - 6,29 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 1,2, 10,0 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 1H). MS (ESI) m/z 482,2 [M+H]⁺.

Пример 9. Синтез соединения 10



[787] S51: К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (1,00 г, 2,14 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-1-этинил-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-карбоксилата S45 (616 мг, 2,79 ммоль, 1,30 экв.), триэтиламина (2,17 г, 21,42 ммоль, 2,98 мл, 10,0 экв.) и йодида меди (81,6 мг, 428 мкмоль, 0,200 экв.) в диметилформамиде (25,0 мл) добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (128 мг, 107 мкмоль, 0,0500 экв.) при 25 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил-1-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-

карбоксилата S51 (700 мг, 1,30 ммоль, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,66 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,0, 8,0 Гц, 1H), 4,22 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,81 (td, J = 5,6, 10,8 Гц, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). MS (ESI) m/z 538,2 [M+H]⁺

[788] S52: К раствору трет-бутил-1-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-карбоксилата S51 (650 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25,0 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5,51 г, 48,3

ммоль, 3,58 мл, 40,0 экв.) и перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли насыщенный раствор дикарбоната натрия до pH = 8. Затем фильтровали смесь и сушили остаток на фильтре с получением 7-(7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина S52 (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 438,2 [M+H]⁺

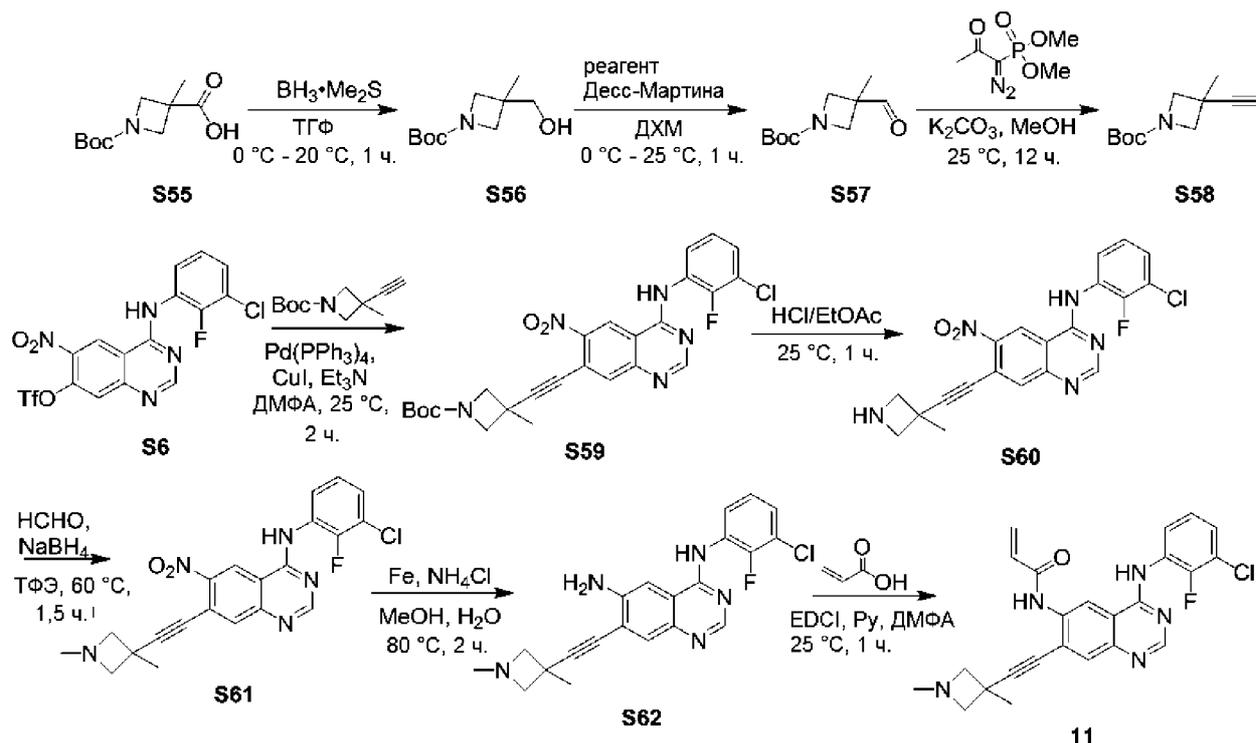
[789] S53: Смесь 7-(7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина S52 (450 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (154 мг, 5,14 ммоль, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (25,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Затем к смеси по частям добавляли боргидрид натрия (77,7 мг, 2,06 ммоль, 2,00 экв.) при 60 °С и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 4,5 часа при 60 °С. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления растворителя и разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, этилацетат) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S53 (300 мг, 664 мкмоль, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,88 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (br d, J = 1,8 Гц, 2H), 2,02 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,49 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 452,3 [M+H]⁺

[790] S54: Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S53 (300 мг, 664 мкмоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (185 мг, 3,32 ммоль, 5,00 экв.), хлорида аммония (177 мг, 3,32 ммоль, 5,00 экв.) в воде (10,0 мл) и метаноле (15,0 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, и затем перемешивали смесь при 80 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, метанол/этилацетат = от 0/1 до 1/5) с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S54 (90,0 мг, 213 мкмоль, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 422,3 [M+H]⁺

[791] 10: К перемешиваемому раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S54 (45,0 мг, 107 мкмоль,

1,00 экв.), пиридина (16,8 мг, 213 мкмоль, 17,2 мкл, 2,00 экв.) и акриловой кислоты (15,4 мг, 213 мкмоль, 14,6 мкл, 2,00 экв.) в диметилформамиде (1,50 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида (81,8 мг, 427 мкмоль, 4,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Фильтровали реакцию смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C₁₈ 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2,1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 10 (15,79 мг, 32,8 мкмоль, выход 30%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,35 (br t, J = 7,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,62 - 6,42 (m, 2H), 5,91 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,49 (br s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (br d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,94 (br d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,57 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 476,3 [M+H]⁺

Пример 10. Синтез соединения 11



[792] S56: К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты S55 (800 мг, 3,72 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) по каплям добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10,0 М, 558 мкл, 1,50 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Гасили смесь метанолом (50,0 мл) и концентрировали с получением трет-бутил-3-(гидрокси-метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата S56 (750 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H

ЯМР (400МГц, CDCl_3) $\delta = 3,70$ (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,63 (br t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (s, 3H).

[793] S57: К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата S56 (750 мг, 3,73 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (3,16 г, 7,45 ммоль, 2,31 мл, 2,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-формил-3-метилазетидин-1-карбоксилата S57 (740 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[794] S58: К раствору трет-бутил-3-формил-3-метилазетидин-1-карбоксилата S57 (740 мг, 3,71 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,03 г, 7,43 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (8,00 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (928 мг, 4,83 ммоль, 1,30 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-метилазетидин-1-карбоксилата S58 (700 мг, 3,59 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,00$ (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 3,66 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

[795] S59: К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (900 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-этинил-3-метилазетидин-1-карбоксилата (414 мг, 2,12 ммоль, 1,10 экв.) и йодида меди (I) (73,5 мг, 386 мкмоль, 0,200 экв.) в диметилформамиде (5,00 мл) и триэтилаmine (5,00 мл) одной порцией добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (223 мг, 193 мкмоль, 0,100 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата S59 (650 мг, 1,27 ммоль, выход 66%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 10,88 - 10,52$ (m, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,67 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 4,11 (br d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,88 (br d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). MS (ESI) m/z 512,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[796] S60: К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-

7-ил)этинил)-3- метилазетидин-1-карбоксилата S59 (600 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 5,00 мл, 17,1 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилазетидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S60 (480 мг, 1,17 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 411,9 $[M+H]^+$

[797] S61: К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилазетидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S60 (480 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (10,0 мл) по частям добавляли параформальдегида (175 мг, 5,83 ммоль, 161 мкл, 5,00 экв.) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем к смеси по частям добавляли боргидрид натрия (88,2 мг, 2,33 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Остаток разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилазетидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S61 (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[798] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,36 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

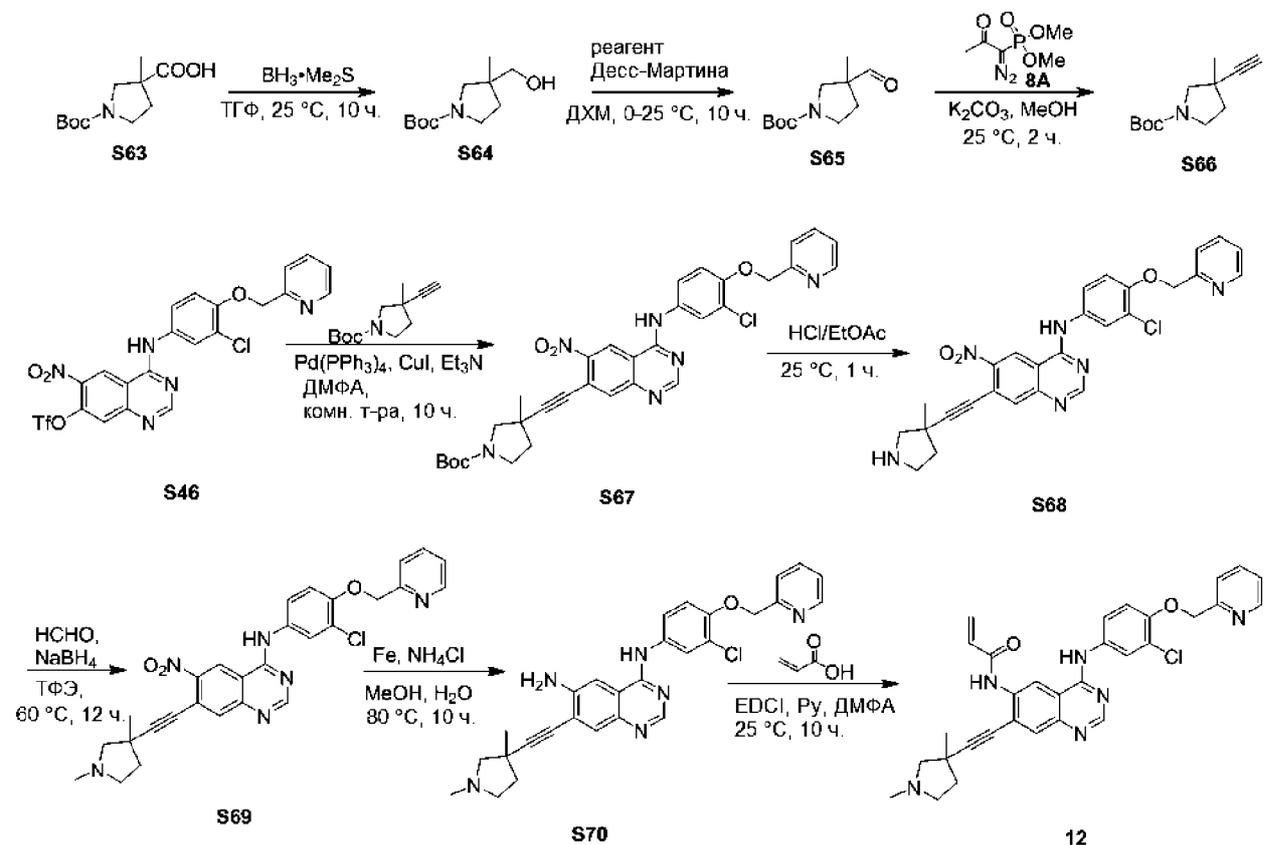
[799] S62: К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилазетидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S61 (500 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (314 мг, 5,87 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (20,0 мл) и воде (5,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (328 мг, 5,87 ммоль, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. В смесь добавляли метанол (200 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Разбавляли остаток насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилазетидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S62 (450 мг, 1,14 ммоль, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 396,0 $[M+H]^+$

[800] 11: К раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилазетидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S62 (400 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (87,4 мг, 1,21 ммоль, 83,2 мкл, 1,20 экв.) и пиридина (320 мг, 4,04 ммоль, 326 мкл, 4,00

экв.) в диметилформамиде (6,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (775 мг, 4,04 ммоль, 4,00 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилазетидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 11 (14,08 мг, 30,7 мкмоль, выход 3%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

[801] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,35 (dt, J = 1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 6,60 - 6,44 (m, 2H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 3,66 (br d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,36 (br d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS (ESI) m/z 449,9 [M+H]⁺

Пример 11. Синтез соединения 12



[802] S64: К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты S63 (1,50 г, 6,54 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) по каплям добавляли комплекс борана и диметилсульфида (10,0 М, 654 мкл, 1,00 экв.) при 0 °С. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 часов. Гасили реакционную смесь, добавляя метанол (15,0 мл), и затем разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл),

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S64 (1,65 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 3,48 - 3,27$ (м, 4H), $3,27 - 3,14$ (м, 1H), $3,05 - 2,90$ (м, 1H), $1,86 - 1,70$ (м, 1H), $1,56 - 1,46$ (м, 1H), $1,46 - 1,34$ (м, 9H), $1,03$ (с, 3H).

[803] S65: К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S64 (1,83 г, 8,50 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (3,61 г, 8,50 ммоль, 2,63 мл, 1,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления дихлорметана. Разбавляли остаток насыщенным раствором бикарбоната натрия (40,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (45,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S65 (1,90 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 9,48$ (с, 1H), $3,76 - 3,61$ (м, 1H), $3,38 - 3,25$ (м, 2H), $3,12 - 2,97$ (м, 1H), $2,25 - 2,12$ (м, 1H), $1,64$ (шдд, $J = 7,6, 12,9$ Гц, 1H), $1,39$ (с, 9H), $1,17$ (с, 3H).

[804] S66: К раствору трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S65 (1,90 г, 8,91 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (2,46 г, 17,8 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (20,0 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (2,05 г, 10,7 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °С. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S66 (1,40 г, 6,69 ммоль, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 3,55 - 3,29$ (м, 3H), $3,19 - 3,06$ (м, 1H), $2,09$ (с, 1H), $2,07 - 1,99$ (м, 1H), $1,78 - 1,68$ (м, 1H), $1,39$ (с, 9H), $1,28$ (с, 3H).

[805] S67: Смесь 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S46 (1,00 г, 1,80 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S66 (489 мг, 2,34 ммоль, 1,30 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (208 мг, 180 мкмоль, 0,100 экв.), йодида меди (I) (68,5 мг, 360 мкмоль, 0,200 экв.) и триэтиламина (546 мг, 5,40 ммоль, 751 мкл, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере азота в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный

эфир/этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S67 (0,862 г, 1,40 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,03 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,82 - 7,76 (м, 1H), 7,70 - 7,65 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 3,2, 7,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 3,71 - 3,62 (м, 1H), 3,61 - 3,52 (м, 1H), 3,31 (шд, J = 10,4 Гц, 1H), 2,36 - 2,22 (м, 1H), 1,99 - 1,88 (м, 1H), 1,53 - 1,48 (м, 12H).

[806] S68: Смесь трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S67 (0,862 г, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в смеси хлористоводородной кислоты и этилацетата (2,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S68 (0,800 г, неочищенный, хлористоводородная кислота) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,61 (с, 1H), 9,57 - 9,42 (м, 2H), 8,85 - 8,81 (м, 1H), 8,67 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 - 7,98 (м, 2H), 7,59 - 7,55 (м, 1H), 7,49 (дд, J = 5,0, 7,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 3H), 3,24 - 3,16 (м, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 2H), 1,53 (с, 3H).

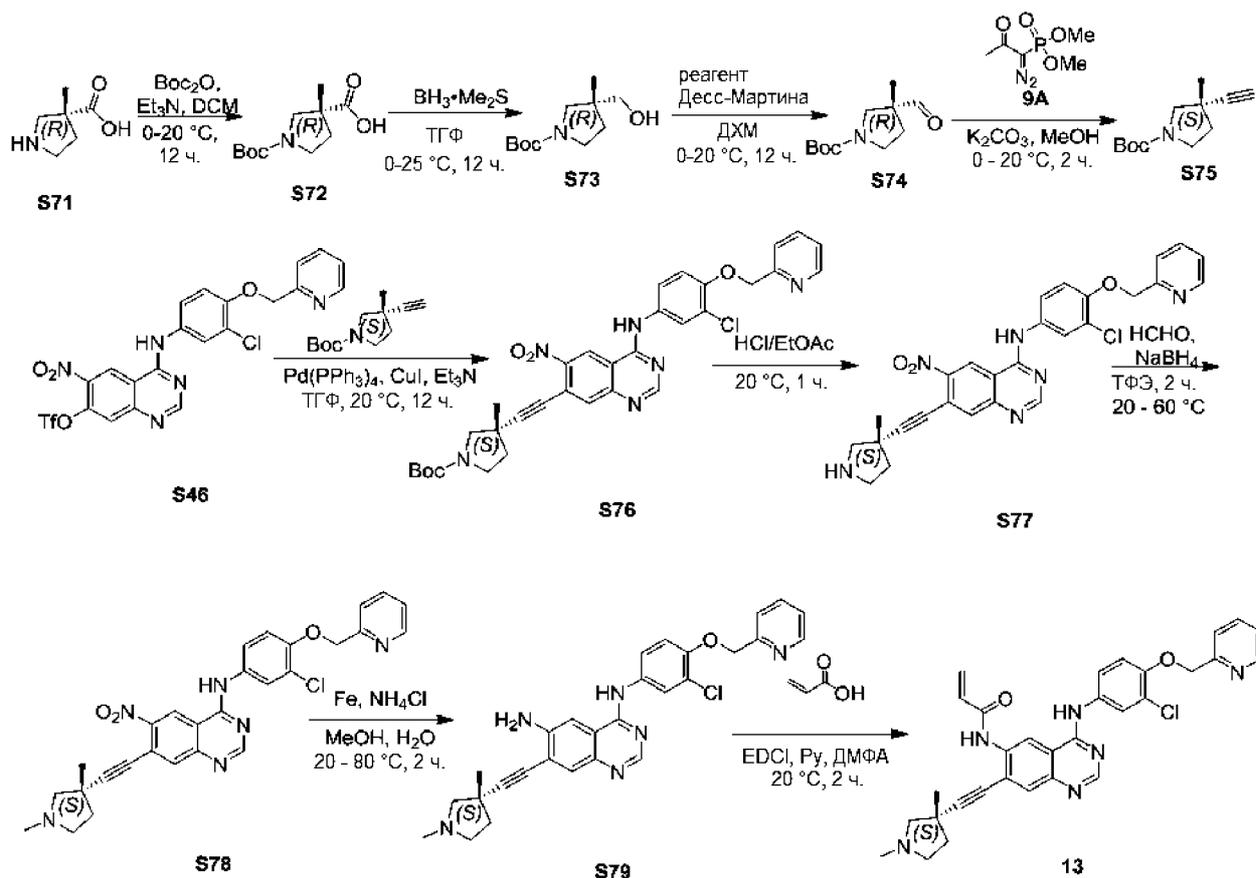
[807] S69: Смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S68 (0,800 г, 1,45 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота), параформальдегида (218 мг, 7,25 ммоль, 200 мкл, 5,00 экв.) и боргидрида натрия (110 мг, 2,90 ммоль, 2,00 экв.) в трифторэтаноле (10,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Гасили реакцию смесь, добавляя метанол (15,0 мл), и концентрировали с получением остатка. Затем разбавляли смесь водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×35,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S69 (0,800 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,81 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,65 - 8,59 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 - 7,89 (м, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58 - 7,54 (м, 1H), 7,50 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,09 - 7,04 (м, 1H), 5,36 - 5,29 (м, 2H), 4,02 - 3,94 (м, 1H), 2,99 - 2,88 (м, 1H), 2,78 - 2,71 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,50 - 2,33 (м, 4H), 2,00 - 1,92 (м, 1H), 1,55 - 1,52 (м, 3H).

[808] S70: Смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-

3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S69 (0,800 г, 1,51 ммоль, 1,00 экв.), хлорида аммония (243 мг, 4,54 ммоль, 3,00 экв.) и порошкообразного железа (253 мг, 4,54 ммоль, 3,00 экв.) в метаноле (8,00 мл) и воде (8,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, 80 г; условия: вода-0,1% муравьиной кислоты - ацетонитрил) и лиофилизировали с получением N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S70 (160 мг, 317 мкмоль, выход 21%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,56 - 8,48 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 2H), 7,58 (шд, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 1H), 7,17 (шд, J = 6,5 Гц, 1H), 6,98 - 6,87 (м, 2H), 5,25 - 5,14 (м, 2H), 3,19 (шд, J = 10,0 Гц, 1H), 3,13 - 3,02 (м, 1H), 2,92 - 2,84 (м, 1H), 2,72 (шд, J = 10,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,34 (шд, J = 5,4 Гц, 1H), 1,97 (тд, J = 7,7, 12,9 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H).

[809] 12: Смесь N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S70 (80,0 мг, 160 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (15,0 мг, 208 мкмоль, 14,3 мкл, 1,30 экв.), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (92,2 мг, 481 мкмоль, 3,00 экв.) и пиридина (38,0 мг, 481 мкмоль, 38,8 мкл, 3,00 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм ×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-69%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 12 (27,35 мг, 49,0 мкмоль, выход 30%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,02 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,54 - 8,50 (м, 1H), 7,86 - 7,80 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,47 (дд, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,15 (м, 1H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,50 - 6,41 (м, 1H), 6,39 - 6,29 (м, 1H), 5,83 - 5,76 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,00 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 2,91 (дт, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 2,49 (дт, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 2,40 - 2,35 (м, 4H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 1,90 (ддд, J = 5,6, 8,8, 13,0 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H). МС (ИЭР) m/z 553,4 [M+H]⁺

Пример 12. Синтез соединения 13



[810] **S72**: К раствору (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты **S71** (1,20 г, 9,29 ммоль) в дихлорметане (40,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,43 г, 11,2 ммоль) и триэтиламин (1,88 г, 18,6 ммоль) при 0°C . Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, дихлорметан/метанол/муравьиная кислота = 10/1/0,001) с получением (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты **S72** (2,20 г, неочищенная) в виде коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,88 - 3,75$ (m, 1H), 3,46 (br s, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 2,45 - 2,23 (m, 1H), 1,90 - 1,67 (m, 1H), 1,47 (br s, 9H), 1,39 (br s, 3H).

[811] **S73**: К раствору (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты **S72** (2,20 г, 9,60 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) по каплям добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10,0 М, 0,960 мл) при 0°C . Перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Гасили реакционную смесь, добавляя метанол (15,0 мл), и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом (60,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором ($2 \times 20,0$ мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия с получением (R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата **S73** (1,90 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,49$ (br d, $J = 4,2$ Гц,

2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,11 (s, 3H).

[812] S74: К раствору (R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S73 (1,90 г, 8,83 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (3,74 г, 8,83 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления дихлорметана с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (40,0 мл) и этилацетатом (100 мл). Фильтровали смесь и экстрагировали фильтрат этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (45,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S74 (1,70 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,55 (s, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (s, 3H).

[813] S75: К суспензии (R)-трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S74 (1,70 г, 7,97 ммоль), диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (1,84 г, 9,57 ммоль) в метаноле (10,0 мл) добавляли карбонат калия (2,20 г, 15,9 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением (S)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S75 (1,10 г, 5,26 ммоль, выход 65%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3,62 - 3,40 (m, 3H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).

[814] S76: К суспензии 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S46 (2,78 г, 5,01 ммоль), (S)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S75 (1,10 г, 5,26 ммоль), йодида меди (I) (0,191 г, 1,00 ммоль), триэтиламина (1,52 г, 15,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,578 г, 0,501 ммоль) при 20 °С. Дегазировали смесь азотом в течение 0,1 часа и перемешивали при 20 °С в атмосфере азота в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением (S)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-

нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S76 (2,50 г, 4,06 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (td, J = 0,8, 4,1 Гц, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,55 (dt, J = 2,8, 5,8 Гц, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,19 (br dd, J = 3,6, 7,2 Гц, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,50 (br s, 3H), 1,49 (s, 9H).

[815] S77: Раствор (S)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S76 (1,50 г, 2,44 ммоль) в растворе хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 10,0 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (20,0 мл) с получением (S)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-

нитрохиназолин-4-амин S77 (гидрохлорид, 1,30 г, 2,36 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,74 - 11,47 (m, 1H), 9,74 (s, 2H), 9,69 - 9,58 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (br d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 2,5, 8,9 Гц, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,51 - 3,37 (m, 3H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,07 (td, J = 8,2, 12,9 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H). MS (ESI) m/z 515,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

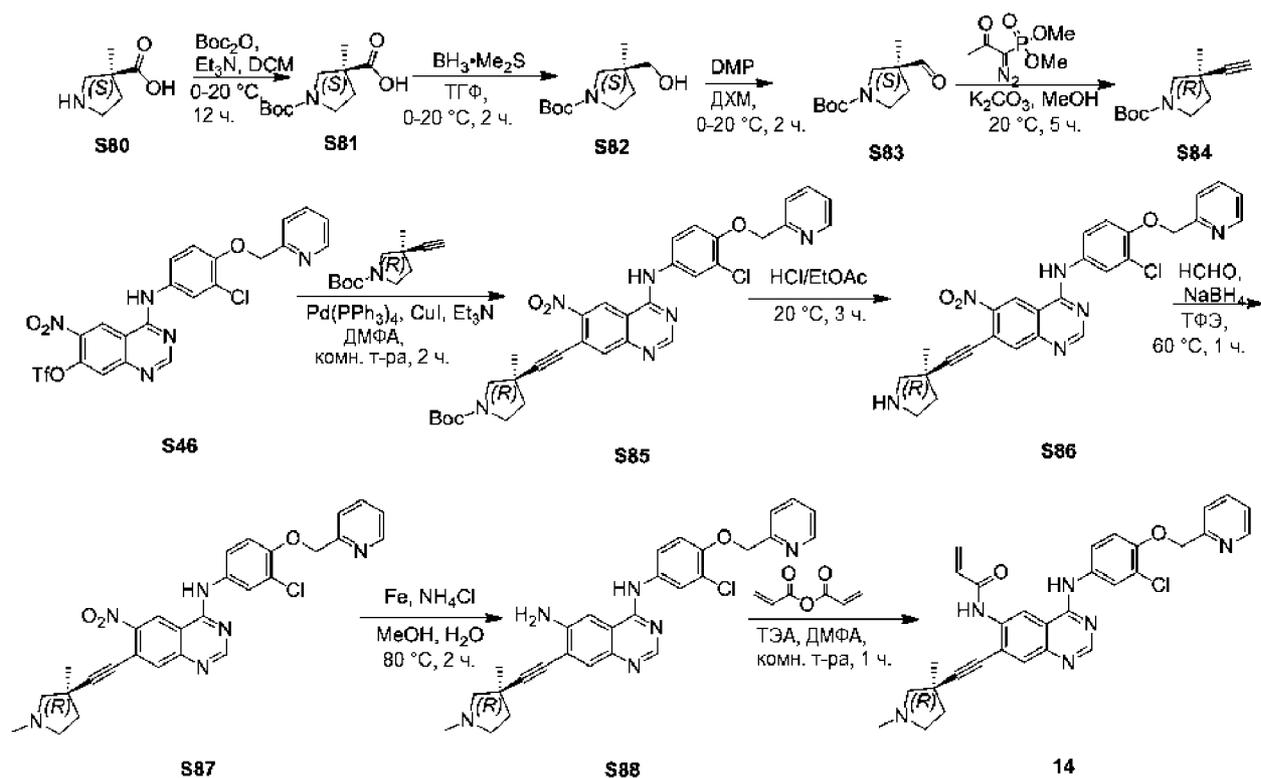
[816] S78: К раствору (S)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S77 (1,40 г, 2,54 ммоль, гидрохлорид) и параформальдегида (0,762 г, 25,4 ммоль) в трифторэтаноле (60,0 мл) добавляли боргидрид натрия (0,192 г, 5,08 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь, добавляя метанол (15,0 мл), и концентрировали с получением остатка. Затем разбавляли остаток водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 35,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток с петролейным эфиром (5,00 мл) и этилацетатом (1,00 мл) с получением (S)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-

нитрохиназолин-4-амин S78 (1,10 г, 2,08 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,90 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (br d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,08 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,83 (br d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,54 (s, 3H). MS (ESI) m/z 529,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[817] S79: К суспензии (S)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S78 (1,10 г, 2,08 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (20,0 мл) добавляли порошкообразное железо (0,813 г, 14,6 ммоль), хлорид аммония (0,779 мг, 14,6 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли метанол (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, 80 г; условия: вода-0,1% гидроксидаммония - ацетонитрил) и концентрировали с получением (S)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S79 (0,900 г, 1,80 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,60 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,57 (br s, 2H), 2,94 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,53 (s, 3H). MS (ESI) m/z 499,2 [M+H]⁺

[818] 13: К раствору (S)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S79 (0,700 г, 1,40 ммоль), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,807 г, 4,21 ммоль), пиридина (0,333 г, 4,21 ммоль) в диметилформаиде (5,00 мл) добавляли акриловую кислоту (0,131 г, 1,82 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь, очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм *10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, мин) и лиофилизировали с получением (S)-N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 13 (345,9 мг, 619,18 мкмоль, выход 44%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 - 8,58 (m, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 7,24 (br d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 1H), 6,45 - 6,36 (m, 1H), 5,88 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 2,98 (dt, J = 5,6, 8,7 Гц, 1H), 2,57 (dt, J = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 2,46 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,54 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553,3 [M+H]⁺

Пример 13. Синтез соединения 14



[819] S81: К смеси (S)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты S80 (1,70 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (2,66 г, 26,3 ммоль, 3,66 мл, 2,00 экв.) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,31 г, 19,7 ммоль, 4,54 мл, 1,50 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол/муравьиная кислота = 10/1/0,001) с получением (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты S81 (2,83 г, 12,3 ммоль, выход 94%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ = 8,91 (br s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 1,71 (td, J = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (s, 3H).

[820] S82: К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты S81 (2,80 г, 12,2 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10,0 М, 2,50 мл, 2,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя метанол (20,0 мл), и концентрировали досуха с получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (60,0 мл) и промывали водой (50,0 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S82 (2,10 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ = 3,42 - 3,30 (m, 4H), 3,21 (br dd, J = 10,8, 18,8 Гц, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,37 (br s, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,51 (td,

$J = 6,0, 12,0$ Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (s, 3H).

[821] S83: К раствору (S)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S82 (2,10 г, 9,75 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (6,20 г, 14,6 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (5,00 мл) и насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением (S)-трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S83 (1,60 г, 7,50 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) $\delta = 9,48$ (s, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,41 - 3,24 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (s, 3H).

[822] S84: К смеси (S)-трет-бутил-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S83 (1,50 г, 7,03 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,94 г, 14,1 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (20,0 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,76 г, 9,14 ммоль, 1,30 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 5 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением (R)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S84 (1,10 г, 5,26 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) $\delta = 3,54 - 3,31$ (m, 3H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 3H).

[823] S85: К смеси 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S46 (2,00 г, 3,60 ммоль, 1,00 экв.), (R)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S84 (753 мг, 3,60 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (3,64 г, 35,9 ммоль, 5,00 мл, 10,0 экв.) в диметилформамиде (5,00 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (416 мг, 360 мкмоль, 0,10 экв.) и йодид меди (I) (140 мг, 735,10 мкмоль, 0,20 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 20 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2/1 - 1/2) с получением (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S85 (2,00 г, 3,25 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) $\delta = 10,36$ (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dt, $J = 1,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Гц,

1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,19 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 615,1 [M+H]⁺

[824] S86: К смеси (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата S85 (2,00 г, 3,25 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (20,0 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 12,00 мл), Перемешивали смесь при 20 °С в течение 3 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (20,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (10,0 мл) сушили в вакууме с получением (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S86 (2,00 г, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 9,83 (br s, 2H), 9,77 - 9,65 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 2H), 7,99 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,83 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,53 (s, 3H). MS (ESI) m/z 515,0 [M+H]⁺

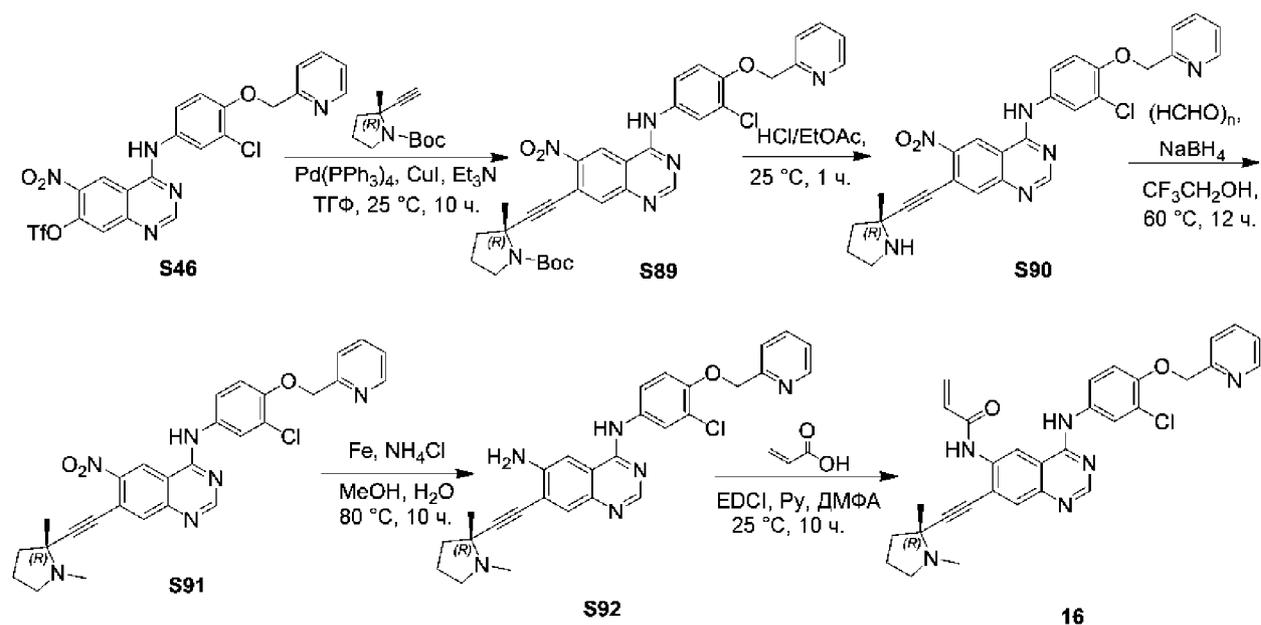
[825] S87: К смеси (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S86 (1,00 г, 1,94 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегида (195 мг, 9,70 ммоль, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (15,0 мл) добавляли боргидрид натрия (148 мг, 3,91 ммоль, 2,00 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Гасили смесь метанолом (5,00 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-ACN]; В%: 13%-43%, 10 мин) с получением (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S87 (1,40 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 10,31 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (br dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 5,2, 6,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,65 (dt, J = 5,4, 8,4 Гц, 1H), 2,56 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI) m/z 529,0 [M+H]⁺

[826] S88: Смесь (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин S87 (900 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), порошкообразного железа (383 мг, 6,86 ммоль, 4,00 экв.) и хлорида аммония (460 мг, 8,50 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (15,0 мл) и воде (7,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с

получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (20,0 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20,0 мл), насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили под вакуумом с получением (R)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S88 (750 мг, 1,50 ммоль, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 499,4 [M+H]⁺

[827] 14: К смеси (R)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S88 (600 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (254 мг, 2,51 ммоль, 350 мкл, 2,00 экв.) в диметилформамиде (6,00 мл) добавляли акриловый ангидрид (200 мг, 1,59 ммоль, 1,30 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа и затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм *10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 39%-69%, мин) с получением (R)-N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 14 (130 мг, 235,06 мкмоль, вход 19,55%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,11 (s, 1H), 8,71 - 8,59 (m, 3H), 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,68 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,26 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,56 - 6,38 (m, 2H), 5,88 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 4H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,55 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553,6 [M+H]⁺

Пример 14. Синтез соединения 16



[828] S89: Смесь 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-

илтрифторметансульфоната S46 (0,540 г, 971 мкмоль, 1,00 экв.), (R)-трет-бутил-2-этинил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (203 мг, 971 мкмоль, 1,00 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (112 мг, 97,1 мкмоль, 0,10 экв.), йодида меди (I) (37,0 мг, 194 мкмоль, 0,20 экв.) и триэтиламина (197 мг, 1,94 ммоль, 270 мкл, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением (R)-трет-бутил-2-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S89 (0,6 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,89 (s, 1H), 8,73 - 8,58 (m, 1H), 8,53 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7, 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,46 (qd, J = 1,7, 7,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 5,30 - 5,15 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

[829] S90: Смесь (R)-трет-бутил-2-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата S89 (0,600 г, 976 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси хлористоводородной кислоты и этилацетата (2,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((2-метилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S90 (0,55 г, неочищенный, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,52 - 11,28 (m, 1H), 10,07 (br s, 2H), 9,79 - 9,71 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (dt, J = 1,6, 7,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,62 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 2,27 - 2,07 (m, 4H), 1,82 (s, 3H).

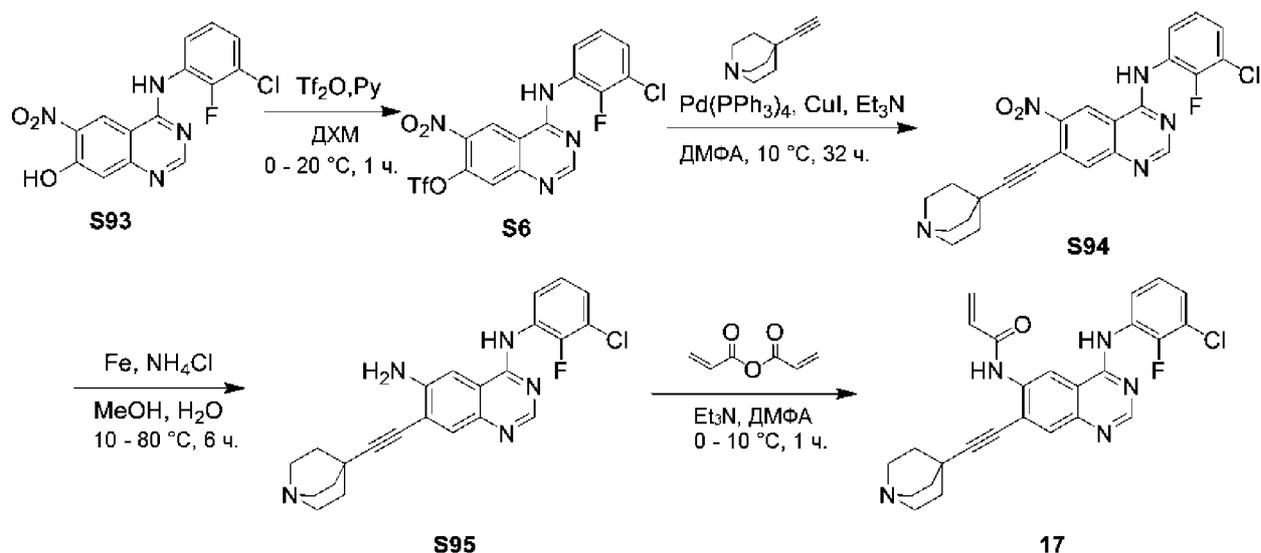
[830] S91: К раствору (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((2-метилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S90 (0,55 г, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (160 мг, 5,34 ммоль, 147 мкл, 5,00 экв.) в трифторэтаноле (10,0 мл) медленно добавляли боргидрид натрия (80,8 мг, 2,14 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0/1) с получением (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S91 (130 мг, 246 мкмоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,82 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 - 7,86

(m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 2,7, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,57 - 1,50 (m, 3H).

[831] S92: Смесь (R)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина S91 (130 мг, 246 мкмоль, 1,00 экв.), хлорида аммония (39,4 мг, 737 мкмоль, 3,00 экв.) и порошкообразного железа (41,2 мг, 737 мкмоль, 3,00 экв.) в смешанном растворителе из метанола (3,00 мл) и воды (3,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18, 80 г; условия: H₂O-0,1% NH₃•H₂O-CH₃CN) и лиофилизировали с получением (R)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S92 (60,0 мг, 120 мкмоль, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,62 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,78 (dt, J = 1,7, 7,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 3H), 1,54 (s, 3H).

[832] 16: Смесь (R)-N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина S92 (50,0 мг, 100 мкмоль, 1,00 экв.), акриловой кислоты (10,8 мг, 150 мкмоль, 10,3 мкл, 1,50 экв.), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (57,6 мг, 300 мкмоль, 3,00 экв.) и пиридина (23,8 мг, 300 мкмоль, 24,3 мкл, 3,00 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с получением (R)-N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,2-диметилпирролидин-2-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида 16 (28,33 мг, 50,7 мкмоль, выход 51%, чистота 99%, э.и. >99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 0,7, 16,9 Гц, 1H), 6,28 - 6,16 (m, 1H), 5,89 - 5,78 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,08 (ddd, J = 3,7, 7,7, 9,5 Гц, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 3H), 1,48 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553,4 [M+H]⁺

Пример 15. Синтез соединения 17



[833] Синтез 4-этинилхинуклидина: К раствору хинуклидин-4-карбонитрила (900 мг, 6,61 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (1 М в толуоле, 13,2 мл, 2,00 экв.) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя декагидрат сульфата натрия (15,0 г), и затем фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением хинуклидин-4-карбальдегида (1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,34$ (s, 1H), 2,77 - 2,75 (m, 6H), 1,48 (br d, $J = 2,4$ Гц, 6H).

[834] К раствору хинуклидин-4-карбальдегида (540 мг, 3,88 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,07 г, 7,76 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (10,0 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (894 мг, 4,66 ммоль, 1,20 экв.) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем перемешивали смесь при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-этинилхинуклидина (600 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 2,98$ (s, 1H), 2,87 - 2,81 (m, 6H), 1,69 - 1,64 (m, 6H).

[835] S6: К смеси 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола S93 (2,00 г, 5,98 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли пиридин (2,36 г, 29,9 ммоль, 2,41 мл, 5,00 экв.) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. После охлаждения до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,53 г, 8,96 ммоль, 1,48 мл, 1,50 экв.) и перемешивали смесь при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ с получением остатка. Остаток выливали в воду (50,0 мл) и экстрагировали водный раствор этилацетатом ($2 \times 50,0$ мл). Объединяли все органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 4-((3-хлор-2-

фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (1,40 г, 2,95 ммоль, выход 49%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 467,0 [M+H]⁺

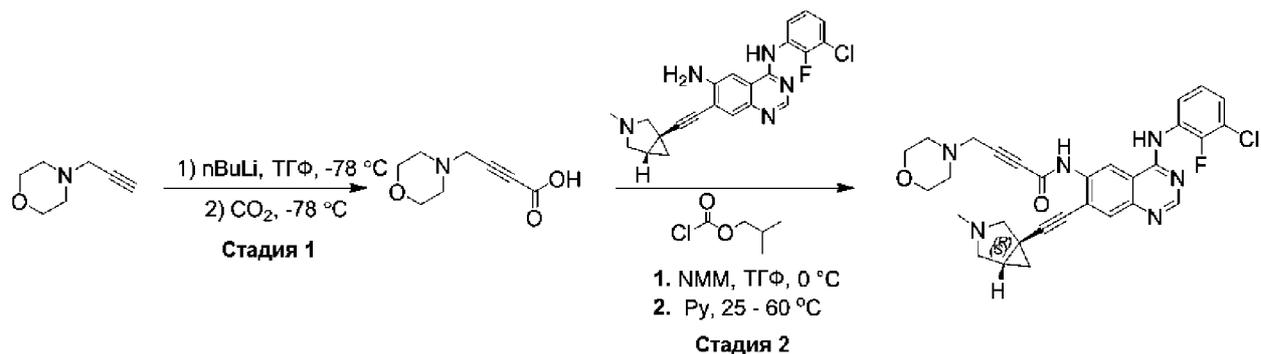
[836] S94: К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната S6 (600 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.) и 4-этинилхинуклидина (220 мг, 1,63 ммоль, 1,27 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) добавляли йодид меди (I) (49,0 мг, 257 мкмоль, 0,200 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (149 мг, 129 мкмоль, 0,100 экв.) и триэтиламин (1,30 г, 12,9 ммоль, 1,79 мл, 10,0 экв.) при 10 °С в атмосфере азота. Затем перемешивали смесь при 10 °С в течение 32 часов. Выливали смесь в водный раствор гидроксида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Все органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом сполучением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол = от 1/0 до 1/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(хинуклидин-4-илэтинил)хиназолин-4-амин S94 (150 мг, 279 мкмоль, выход 21%, чистота 84%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 452,3 [M+H]⁺

[837] S95: К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(хинуклидин-4-илэтинил)хиназолин-4-амин S94 (150 мг, 332 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (4,00 мл) добавляли раствор хлорида аммония (88,8 мг, 1,66 ммоль, 5,00 экв.) в воде (1,00 мл) и порошкообразное железо (92,7 мг, 1,66 ммоль, 5,00 экв.) при 10 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 6 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли водой (2,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 10,0 мл). Все органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(хинуклидин-4-илэтинил)хиназолин-4,6-диамина S95 (100 мг, 171 мкмоль, выход 51%, чистота 72%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 422,3 [M+H]⁺

[838] 17: К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(хинуклидин-4-илэтинил)хиназолин-4,6-диамина S95 (50,0 мг, 119 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли раствор триэтиламина (36,0 мг, 356 мкмоль, 49,5 мкл, 3,00 экв.) в диметилформамиде (0,100 мл), затем раствор акрилового ангидрида (15,0 мг, 119 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (0,100 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли раствор акрилового ангидрида (4,48 мг, 35,6 мкмоль, 0,300 экв.) в диметилформамиде (30,0 мкл) и перемешивали смесь при 10 °С в течение 30 минут. Разбавляли смесь диметилформамидом (1,00 мл) с получением раствора. Полученный

раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм *4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 8%-38%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(хинуклидин-4-илэтинил)-хиназолин-6-ил)акриламида 17 (1,75 мг, 3,35 мкмоль, выход 2%, чистота 100%, муравьиная кислота) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,09 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 - 8,41 (m, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,95 - 7,65 (m, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 6,57 (br dd, J = 10,4, 17,0 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 1,5, 16,9 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 1,5, 10,3 Гц, 1H), 2,82 (br s, 6H), 1,75 (br s, 6H). MS (ESI) m/z 476,2 [M+H] $^+$.

Пример 16. Синтез соединения № 18 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-морфолинобут-2-инамида)



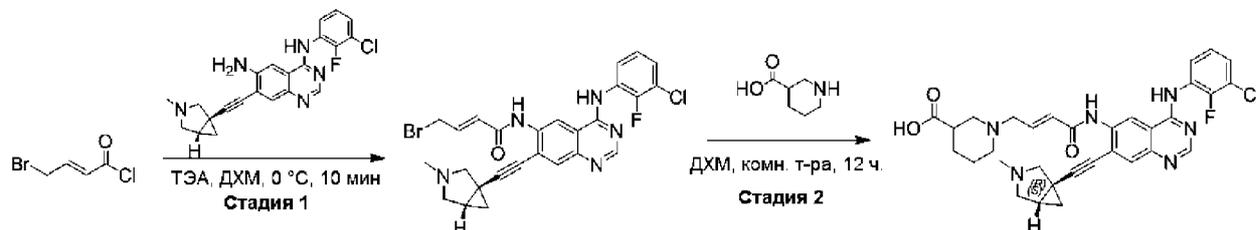
[839] Стадия 1. К раствору 4-проп-2-инилморфолина (500 мг, 3,99 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 1,60 мл) при -78 °С. Перемешивали смесь при -78 °С в течение 1 часа. Затем добавляли сухой лед (175 мг, 3,99 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 16 часов. После завершения выливали полученный раствор в насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и промывали этилацетатом (50 мл). Выпаривали водный слой при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (20 мл) и затем фильтровали для удаления нерастворимой соли. Собирали фильтрат и сушили в вакууме с получением 4-морфолинобут-2-иновой кислоты (500 мг, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 3,63 - 3,59 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,52 (s, 4H).

[840] Стадия 2. К раствору 4-морфолинобут-2-иновой кислоты (31,1 мг, 183 мкмоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли 4-метилморфолин (18,6 мг, 183 мкмоль) и

изобутилкарбонхлоридат (25,1 мг, 183 мкмоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут, затем добавляли смесь N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (25,0 мг, 61,2 мкмоль) в пиридине (0,6 мл). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм *3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 1%-30%, 7 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-морфолинобут-2-инамида (6,0 мг, выход 16,6%) в виде желтого твердого вещества.

[841] m/z ES+ [M+H]⁺ 559,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,47 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,30 - 8,18 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,57 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 2,41 (dd, J = 4,0, 9,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,39 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H).

Пример 17. Синтез соединения № 19 (1-((E)-4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)амино)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты)

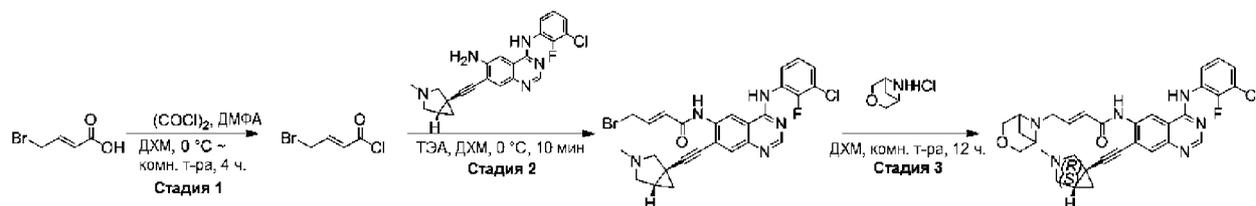


[842] Стадия 1. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245 мкмоль) и триэтиламина (74,4 мг, 735 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) по каплям добавляли раствор (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (89,9 мг, неочищенный) в дихлорметане (0,5 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 10 минут. После завершения концентрировали реакцию смесь под вакуумом с получением (E)-4-бром-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-енамида (140 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 556,0.

[843] Стадия 2. Смесь (E)-4-бром-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (134 мг, 242 мкмоль), пиперидин-3-карбоновой кислоты (46,8 мг, 362 мкмоль) и триэтиламина (48,9 мг, 483

мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [ацетонитрил/(0,1% NH₃·H₂O в воде), от 0% до 90%] и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 3%-33%, 10 мин] с получением 1-[(E)-4-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]амино]-4-оксобут-2-енил]пиперидин-3-карбоновой кислоты (8,01 мг, выход 5,5%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 603,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 - 9,87 (m, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 - 8,39 (m, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 1H), 6,81 (td, J = 6,0, 15,6 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 3,18 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,40 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,93 (td, J = 3,9, 8,0 Гц, 1H), 1,84 (dd, J = 3,6, 12,4 Гц, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 1H), 1,02 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

Пример 18. Синтез соединения № 20 ((E)-4-(3-окса-6-азабицикло[3,1.1]гептан-6-ил)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-енамида)



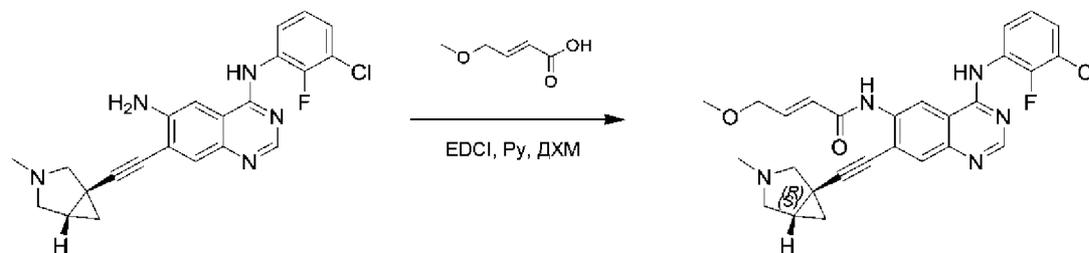
[844] Стадия 1. К раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (500 мг, 3,03 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли (COCl)₂ (385 мг, 3,03 ммоль) и одну каплю диметилформаида при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь медленно нагревали до 25 °С, затем перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (560 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[845] Стадия 2. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245 мкмоль) и триэтиламина (74,4 мг, 736) в дихлорметане (2,0 мл) по каплям добавляли раствор (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (89,9 мг, 490) в дихлорметане (0,5 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 10 минут. После завершения концентрировали реакцию смесь под вакуумом с получением (E)-4-бром-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-

(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-енамида (140 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 556,1

[846] Стадия 3. Смесь (E)-4-бром-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (100 мг, 180 мкмоль), 3-окса-6-азабицикло[3,1.1]гептана (48,9 мг, 360 мкмоль, HCl соль), триэтиламина (36,5 мг, 360 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [ацетонитрил/(0,1% NH₃·H₂O в воде), от 0% до 90%] и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 27%-57%, 11,5 мин] с получением 30 мг неочищенного продукта. Затем очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 2%-32%, 10 мин] с получением (E)-N-[4-(3-хлор-2-фтор-анилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-(3-окса-6-азабицикло[3,1.1]гептан-6-ил)бут-2-енамида (3,6 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 573,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 - 9,97 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (td, J = 5,2, 15,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,65 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 4H), 3,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 1,37 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,02 (dd, J = 3,6, 8,0 Гц, 1H).

Пример 19. Синтез соединения № 21 ((E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-метоксибут-2-енамида)



[847] К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245 мкмоль), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (42,7 мг, 367 мкмоль) в пиридине (1,5 мл) и дихлорметане (1,5 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (141 мг, 735 мкмоль)

при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 16 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 36%-66%, 8 мин) с получением (Е)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-метоксибут-2-енамида (10,0 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 506,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,22 - 9,93 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 - 8,35 (m, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 6,87 (td, J = 4,4, 15,6 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 2,0, 4,4 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (td, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 1,37 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,02 (dd, J = 3,6, 8,0 Гц, 1H).

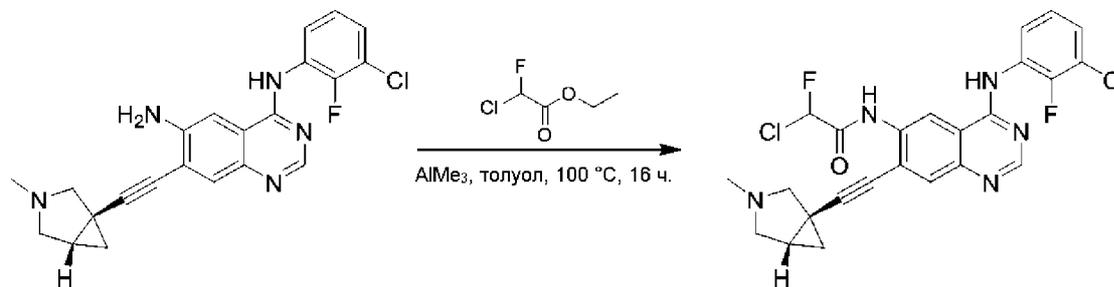
Пример 20. Синтез соединения № 22 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)пропионамида)



[848] К смеси N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (0,05 г, 122 мкмоль) и пиридина (482,45 мг, 6,10 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) по каплям добавляли пропаноилхлорид (33,86 мг, 365,96 мкмоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 45%-75%, 8 мин) с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)пропионамида (3,4 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

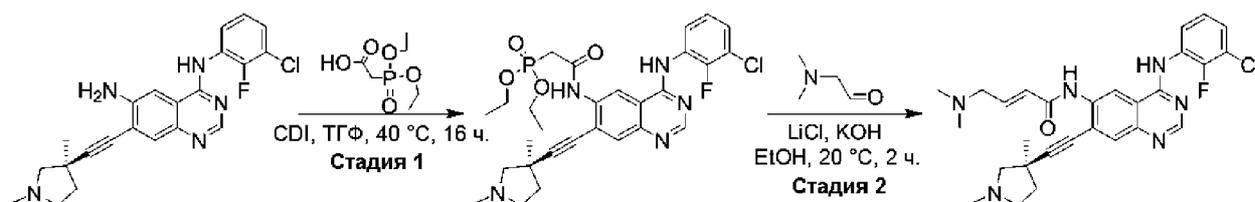
[849] m/z ЭР+ [M+H]⁺ 466,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,62 (dd, J = 7,2, 2,0 Гц, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,15-1,18 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 21. Синтез соединения № 23 (2-хлор-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)-амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-фторацетамида)



[850] К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245 мкмоль), этил-2-хлор-2-фторацетата (68,9 мг, 490 мкмоль) в толуоле (1,0 мл) добавляли триметилалюминий (2 М в толуоле, 245 мкл) и перемешивали смесь при 100 °С в течение 16 часов. После завершения гасили смесь, используя 0,2 мл MeOH, и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 42%-72%, 8 мин) с получением 2-хлор-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-фтор-ацетамида (20,2 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 502,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,65 - 8,45 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 49,6 Гц, 1H), 3,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,39 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,04 (td, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H).

Пример 22. Синтез соединения № 24 ((R,E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида)

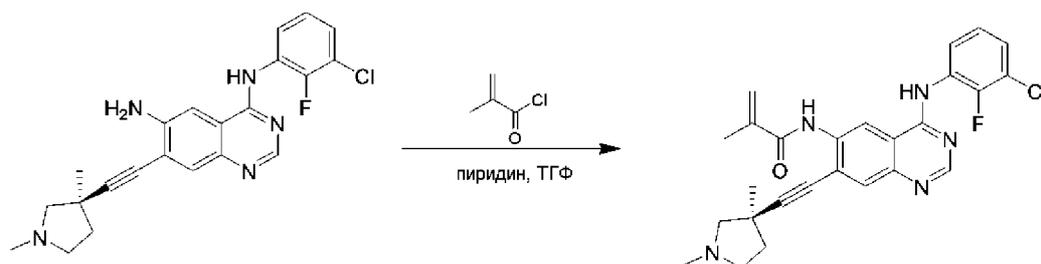


[851] Стадия 1. К раствору 2-диэтоксифосфорилуксусной кислоты (143 мг, 731 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (122 мг, 756 мкмоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 40 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли (R)-N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамин (100 мг, 243

мкмоль) и перемешивали смесь при 40 °С в течение 16 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл), H₂O (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-диэтоксифосфорилацетамида (143 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 588,1.

[852] Стадия 2. К смеси N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-диэтоксифосфорилацетамида (143 мг, 243 мкмоль) в этаноле (1,2 мл) одной порцией добавляли LiCl (41,2 мг, 972 мкмоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли KOH (181 мг, 1,46 ммоль, 45% водный раствор) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 5 минут. Затем добавляли 2-(диметиламино)ацетальдегид (82,3 мг, 486 мкмоль, соль с H₂SO₃) в H₂O (0,7 мл) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,5 часа. После завершения гасили смесь H₂O (5 мл) и затем фильтровали с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-50%, 6 мин) с получением (E)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамида (16,9 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 521,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (br s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 3,08 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,59 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,84 (td, J = 7,2, 12,8 Гц, 1H), 1,42 (s, 3H).

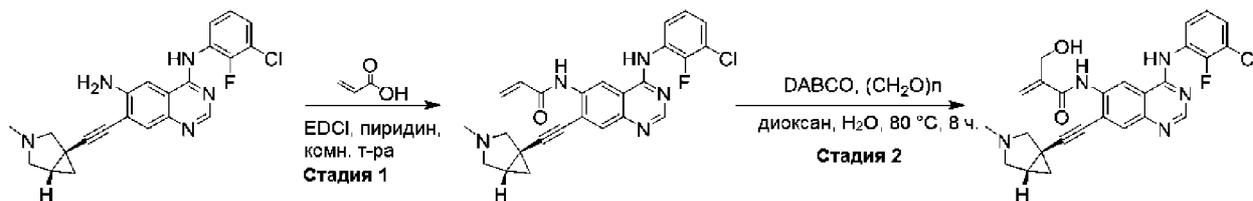
Пример 23. Синтез соединения № 25 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)метакриламида)



[853] К смеси (R)-N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (20,0 мг, 49 мкмоль) в пиридине (1,5 мл) по каплям

добавляли 2-метилпроп-2-еноилхлорид (6,1 мг, 58,6 мкмоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем нагревали реакционную смесь до 50 °С и перемешивали в течение 1,5 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-50%, 8 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-метилпроп-2-енамида (5,4 мг, выход 23%, соль муравьиной кислоты) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 478,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

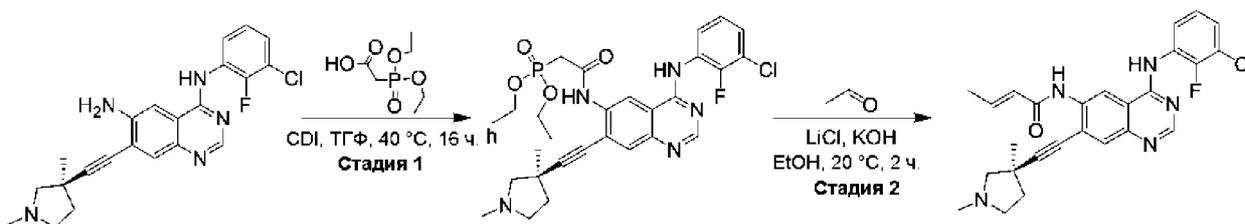
Пример 24. Синтез соединения № 26 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-(гидроксиметил)акриламида)



[854] Стадия 1. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (150 мг, 367 мкмоль) и акриловой кислоты (31,8 мг, 441 мкмоль) в пиридине (3,0 мл) и дихлорметане (3,0 мл) по частям добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (211 мг, 1,10 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0-20 °С в течение 1 часа. После завершения гасили смесь, используя 0,1 мл воды, и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 32%-62%, 9 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2- [(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (40,0 мг, выход 23%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 - 10,00 (m, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 10,4, 17,2 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 2,0, 17,2 Гц, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 3,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,38 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,03 (dd, J = 3,6, 8,0 Гц, 1H).

[855] Стадия 2. К раствору N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (40,0 мг, 86,6 мкмоль) в диоксане (2,0 мл) и H₂O (1,0 мл) добавляли параформальдегид (20,0 мг, 432 мкмоль) и DABCO (29,1 мг, 259 мкмоль). Нагревали смесь до 80 °С в течение 8 часов. После завершения концентрировали смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 7 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-(гидроксиметил)проп-2-енамида (30,0 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 492,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dt, J = 2,0, 7,6 Гц, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,70 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (td, J = 4,0, 7,6 Гц, 1H), 1,37 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,07 (dd, J = 3,6, 7,6 Гц, 1H).

Пример 25. Синтез соединения № 27 ((R,E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-енамида)



[856] Стадия 1. К раствору 2-диэтоксифосфорилюксусной кислоты (143 мг, 731 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (122 мг, 756 мкмоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 40 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамин (100 мг, 243 мкмоль) и перемешивали смесь при 45 °С в течение 16 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь в этилацетате (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл), H₂O (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл x 3), затем сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-диэтоксифосфорилацетамида (143 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 588,3.

[857] Стадия 2. К смеси N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-диэтоксифосфорилацетамида (143

мг, 243 мкмоль) в этаноле (1,2 мл) одной порцией добавляли LiCl (41,2 мг, 972 мкмоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли водный раствор КОН (181 мг, 1,46 ммоль, 45% мас.) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 5 минут. Затем добавляли ацетальдегид (53,5 мг, 486 мкмоль, 40% в воде) в H₂O (0,7 мл) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения гасили смесь, используя 5 мл H₂O, и затем фильтровали. Полученный осадок очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 35%-65%, 10 мин) с получением (Е)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (20,5 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 478,2; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 1H), 6,26 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 2,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,61 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 1,91 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). Время удерживания по СЖХ: 1,31 мин.

Пример 26. Синтез соединения № 28 (N-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)

[858] Стадия 1. К раствору 2-метил-4-нитрофенола (9,00 г, 58,8 ммоль) в N-метилпирролидоне (65 мл) добавляли диизопропилэтиламин (22,8 г, 176 ммоль) и 4-хлорпиридин-2-амин (7,56 г, 58,8 ммоль). Перемешивали смесь при 135 °С в течение 48 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1] с получением 4-(2-метил-4-нитрофеноксипиридин-2-амин) (1,14 г, выход 8%) в виде коричневого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 8,29 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,19 (dd, J = 2,4, 5,6 Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H).

[859] Стадия 2. К смеси 4-(2-метил-4-нитрофеноксипиридин-2-амин) (1,14 г, 4,65 ммоль) в этиловом спирте (12 мл) добавляли диметилформаид-диметилацеталь (665 мг, 5,58 ммоль) и перемешивали смесь при 75 °С в течение 16 часов. После завершения концентрировали смесь под вакуумом с получением (Е)-N,N-диметил-N'-(4-(2-метил-4-нитрофеноксипиридин-2-ил)формимидаида (1,40 г, неочищенный) в виде коричневого

маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

[860] Стадия 3. К смеси (E)-N,N-диметил-N'-(4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил)формимидамида (1,40 г, 4,66 ммоль) в этиловом спирте (12 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (389 мг, 5,59 ммоль). Перемешивали смесь при 50 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После завершения охлаждали смесь до 20 °С и отфильтровывали полученный осадок. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением (E)-N-гидрокси-N'-(4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил)формимидамида (800 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 10,07 (s, 1H), 9,36 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 2,4, 5,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H).

[861] Стадия 4. Смесь 7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (420 мг, 1,55 ммоль) и палладия на углеводе (200 мг, 1,55 ммоль, содержание 10%) в тетрагидрофуране (10 мл) дегазировали и 3 раза продували водородом, и затем перемешивали смесь при 40 °С в течение 16 часов в атмосфере водород. После завершения фильтровали и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина (420 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,4; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 8,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 2,8, 7,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 2,4, 9,6 Гц, 2H), 6,56 (dd, J = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H).

[862] Стадия 5. К раствору 3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилина (485 мг, 2,02 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (505 мг, 2,22 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь. Остаток промывали CH_3CN (5 мл) и затем сушили в вакууме с получением 7-фтор-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-аминa (1,00 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,0

[863] Стадия 6. К раствору 7-фтор-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-аминa (1,00 мг, 2,32 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) добавляли KOAc (1,14 г, 11,6 ммоль) при 15 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь с получением желтого твердого вещества, которое растирали с H_2O (50 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре H_2O (20 мл) и сушили в вакууме с получением 4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ола (400 мг, выход

38%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 430,0

[864] Стадия 7. К смеси 4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ола (400 мг, 931 мкмоль) и пиридина (368 мг, 4,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли Tf_2O (394 мг, 1,40 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 3 часов. После завершения концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1] с получением [4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (400 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 562,0

[865] Стадия 8. К раствору трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (310 мг, 1,50 ммоль), [4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (700 мг, 1,25 ммоль), CuI (47,5 мг, 249 мкмоль) и триэтиламина (4,16 г, 41,1 ммоль) в диметилформамиде (7 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (144 мг, 125 мкмоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . После завершения концентрировали смесь с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1] с получением трет-бутил-1-[2-[4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, выход 38%) в виде желтого смолистого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 619,2

[866] Стадия 9. К раствору трет-бутил-1-[2-[4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 647 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли HCl /этилацетат (4 М, 3,23 мл) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь с получением остатка. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-амин (270 мг, выход 69%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 519,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,87 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,99 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,60 – 3,35 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H).

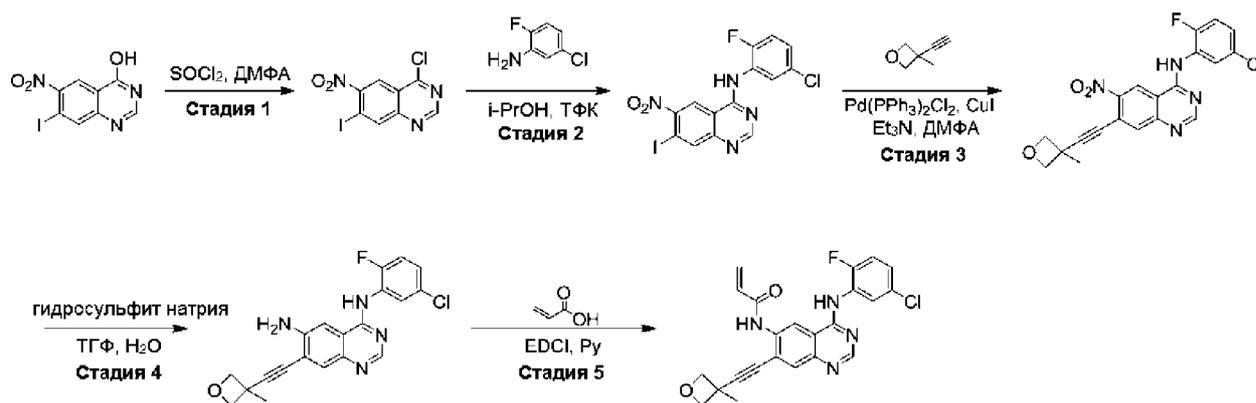
[867] Стадия 10. К раствору 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-амина (125 мг, 241 мкмоль) в диметилформамиде (3 мл) добавляли муравьиную кислоту (222 мг, 4,82 ммоль) и $(\text{HCHO})_n$ (145 мг, 4,82 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. После завершения гасили реакцию, добавляя 10% раствор NaOH (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (15 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-амина (120 мг, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+[M+H]⁺ 533,2

[868] Стадия 11. К раствору 7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]-6-нитрохиназолин-4-амина (110 мг, 207 мкмоль) и NH_4Cl (122 мг, 2,27 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли порошкообразное железо (101 мг, 1,81 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. После завершения фильтровали реакцию смесь и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (15 мл) и собирали. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (20 мл x 2) для выделения дополнительного количества продукта. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, выход 76%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+[M+H]⁺ 503,1

[869] Стадия 12. К смеси 7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина (90,0 мг, 179 мкмоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (137 мг, 716 мкмоль) и пиридина (42,5 мг, 537 мкмоль) в диметилформамиде (2 мл) по каплям добавляли раствор акриловой кислоты (15,5 мг, 215 мкмоль) в диметилформамиде (2 мл) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения гасили реакцию смесь H_2O (5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Объединяли органические слои, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 26%-56%, 9 мин) и препаративной ВЭЖХ (условия с муравьиной

кислотой; колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-30%, 10 мин) с получением N-[7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-4-[3-метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)анилино]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (15,0 мг, выход 15%, соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+[M+H]⁺ 557,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 2H), 8,93 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 – 8,80 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 10,4, 17,6 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,89 – 5,83 (m, 1H), 3,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,37 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,01 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

Пример 27. Синтез соединения № 29 (N-(4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[870] Стадия 1. К раствору 7-йод-6-нитрохиназолин-4-ола (300 мг, 946 мкмоль) в SOCl₂ (3,0 мл) добавляли диметилформамид (69,1 мг, 946 мкмоль) при 20 °С. Затем перемешивали смесь при 90 °С в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Затем его растворяли в дихлорметане (10 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) при 0 °С. Промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-7-йод-6-нитрохиназолина (240 мг, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

[871] Стадия 2. К раствору 4-хлор-7-йод-6-нитрохиназолина (240 мг, 715 мкмоль) в i-PrOH (2,0 мл) и дихлорметане (2 мл) добавляли 5-хлор-2-фторанилин (124 мг, 858 мкмоль) и муравьиную кислоту (120 мг, 1,05 ммоль) при 0 °С. Затем перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали

этилацетатом (10 мл х 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 3/1) с получением N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-йод-6-нитрохиназолин-4-амина (120 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H).

[872] Стадия 3. Смесь N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-йод-6-нитрохиназолин-4-амина (120 мг, 269 мкмоль), 3-этинил-3-метилоксетана (31,1 мг, 323 мкмоль), CuI (10,2 мг, 53,9 мкмоль), Et_3N (872 мг, 8,62 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18,9 мг, 26,9 мкмоль) в диметилформамиде (1,2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , и затем перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл х 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 2/1) с получением

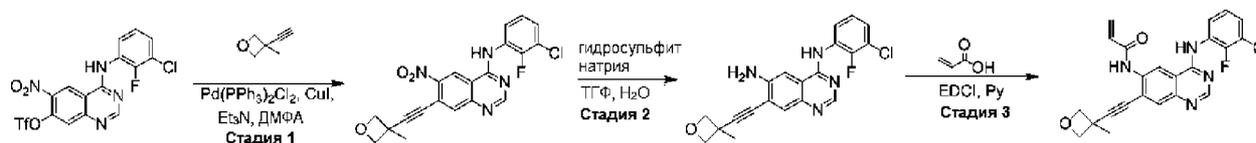
N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (100 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,70 (s, 3H).

[873] Стадия 4. К смеси N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (90,0 мг, 218 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и H_2O (1,0 мл) добавляли гидросульфит натрия (303,67 мг, 1,74 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл х 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением N4-(5-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (50,0 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,87 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,71 (s, 3H).

[874] Стадия 5. К смеси N4-(5-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (45,0 мг, 117 мкмоль) и акриловой кислоты (8,47 мг, 118 мкмоль) в пиридине (1,0 мл) добавляли 1-этил-3-(3-

диметиламинопропил)карбодиимид (22,5 мг, 118 мкмоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 16 часов. Удаляли органический растворитель, пропуская поток азота. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; V%: 36%-56%, 6 мин) с получением N4-(5-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (20,4 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 437,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,86 (dd, J = 1,6, 10,2 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,68 (s, 3H).

Пример 28. Синтез соединения № 30 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[875] Стадия 1. К раствору [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (200 мг, 428 мкмоль) в диметилформамиде (2,0 мл) добавляли CuI (16,3 мг, 85,7 мкмоль), Et₃N (1,45 г, 14,3 ммоль), 3-этинил-3-метилоксетан (45,3 мг, 471 мкмоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30,0 мг, 42,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. После завершения гасили реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (150 мг, выход 84%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,69 (s, 3H).

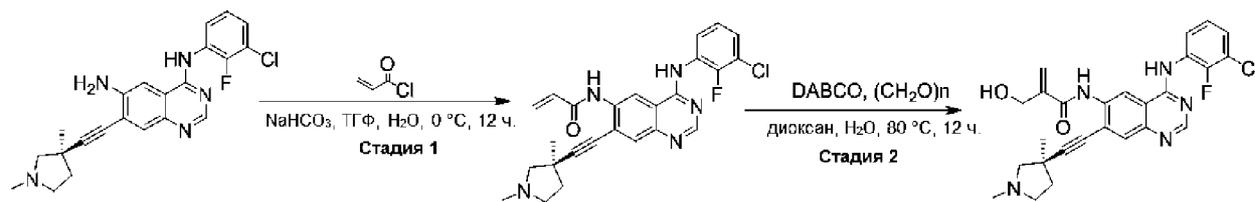
[876] Стадия 2. К смеси N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилоксетан-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (80,0 мг, 194 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и H₂O (1,0 мл) добавляли гидросульфит натрия (270 мг, 1,55 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 16 часов. После завершения выливали реакционную смесь в воду (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили с помощью безводного сульфата натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (50,0 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 2H), 4,87 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,71 (s, 3H).

[877] Стадия 3. К смеси N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (30,0 мг, 78,4 моль) в пиридине (1,0 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (18,0 мг, 94,0 мкмоль) и акриловую кислоту (6,78 мг, 94,0 мкмоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 16 часов. После завершения удаляли органический растворитель, пропуская поток азота. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 34%-54%, 6 мин) с получением

N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (12,8 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,1; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (dd, J = 10,0, 16,8 Гц, 1H), 6,35 (br d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,86 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,68 (s, 3H).

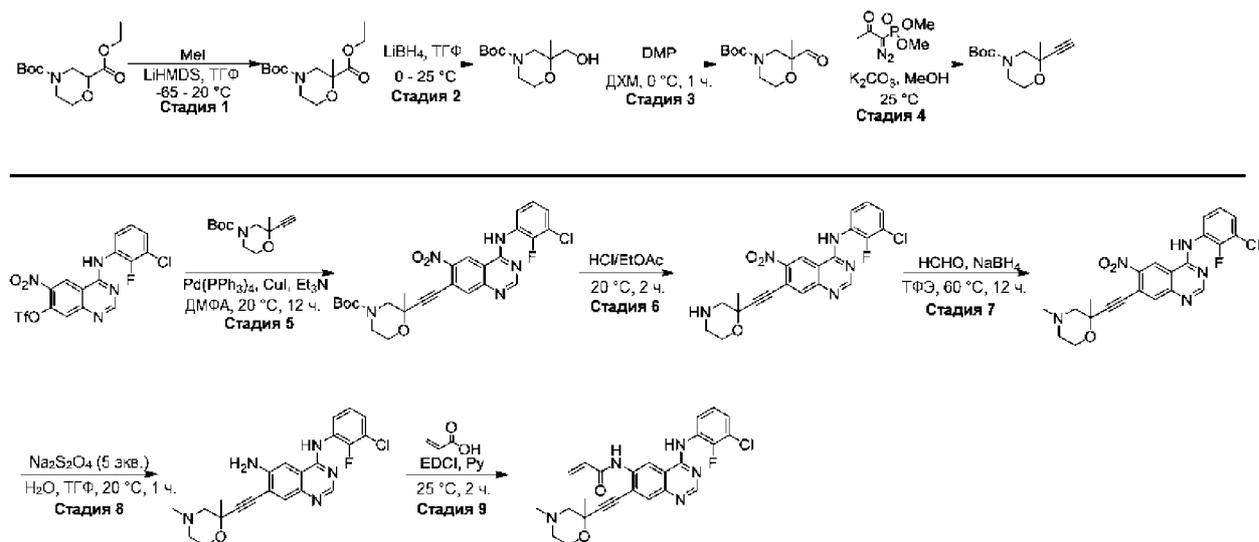
Пример 29. Синтез соединения № 31 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-(гидроксиметил)акриламида)



[878] Стадия 1. К смеси N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 243,97 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и H_2O (0,25 мл) добавляли NaHCO_3 (102,48 мг, 1,22 ммоль) и по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (66,1 мг, 730 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) при 0 °С. Затем перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме. Разбавляли остаток H_2O (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (80 мг, выход 70,68%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 464,1 [879] Стадия 2. К смеси N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (60 мг, 129,33 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 1,4-дизабицикло[2,2.2]октан (43,52 мг, 387,99 мкмоль) и $(CH_2O)_n$ (18,11 мг, 646,64 мкмоль) при 20 °С. Затем перемешивали смесь при 80 °С в течение 12 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь в ДМСО (1 мл). Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 33%-53%, 8 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-(гидроксиметил)проп-2-енамида (5 мг, выход 7,83%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 494,0; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,01 (br s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 - 8,31 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,62 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,26 (br t, J = 8,4 Гц, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 4H), 2,34 (q, J = 9,2 Гц, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,61 (s, 4H).

Пример 30. Синтез соединения № 32 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[880] Стадия 1. К раствору 4-(трет-бутил)-2-этилморфолин-2,4-дикарбоксилата (5 г, 19,3 ммоль) в тетрагидрофуране (38 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 38,6 мл) в атмосфере N_2 при -65 °С в течение 1 часа. Затем перемешивали смесь при -65 °С в течение 1,5 часа. И по каплям добавляли MeI (11,0 г, 77,1 ммоль, 4,80 мл) при -65 °С. Медленно нагревали смесь до 20 °С и перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После

завершения гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) при $15\text{ }^\circ\text{C}$ и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1] с получением 4-трет-бутил-2-этилморфолин-2,4-дикарбоксилата (3,03 г, выход 57,49%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,37 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,89 - 3,75 (m, 3H), 3,02 (br s, 1H), 2,87 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[881] Стадия 2. К смеси 4-трет-бутил-2-этилморфолин-2,4-дикарбоксилата (3 г, 11,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли LiBH_4 (960 мг, 44,1 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 часов. После завершения гасили смесь, осторожно добавляя MeOH (30 мл), и затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разделяли между HCl (0,5 н., 20 мл) и этилацетатом (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (50 мл x 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1] с получением трет-бутил-2-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (1,8 г, выход 70,65%) в виде желтого маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176,2

[882] Стадия 3. К смеси трет-бутил-2-(гидроксиметил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (1,4 г, 6,05 ммоль) в дихлорметане (15 мл) одной порцией добавляли DMP (3,34 г, 7,87 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. После завершения выливали смесь в насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (20 мл) и дихлорметан (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл x 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным соевым раствором (10 мл x 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-формил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (2,2 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

[883] Стадия 4. К смеси трет-бутил-2-формил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (2,2 г, 9,60 ммоль) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-она (2,77 г, 14,4 ммоль) в MeOH (30 мл) одной порцией добавляли K_2CO_3 (2,65 г, 19,2 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. После завершения фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре MeOH (4 мл x 2). Затем концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [SiO_2 ,

петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1] с получением трет-бутил-2-этинил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (1,2 г, выход 55,51%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 11,2, 2,8 Гц, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (s, 3H).

[884] Стадия 5. К смеси трет-бутил-2-этинил-2-метилморфолин-4-карбоксилата (265 мг, 1,18 ммоль), CuI (40,8 мг, 214 мкмоль), Et₃N (3,63 г, 35,9 ммоль, 4,99 мл) и [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (500 мг, 1,07 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) одной порцией добавляли Pd(PPh₃)₄ (124 мг, 107 мкмоль) при 20 °С. Дегазировали смесь и 3 раза продували N₂, и затем перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После завершения выливали смесь в H₂O (10 мл) и этилацетат (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл x 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией [SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1] с получением трет-бутил-2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (0,65 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

[885] Стадия 6. Смесь трет-бутил-2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-2-метилморфолин-4-карбоксилата (500 мг, 923 мкмоль) в смеси HCl/этилацетат (6 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Выливали остаток в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл) и этилацетат (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (8 мл x 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (10 мл x 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2-метилморфолин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 442,2

[886] Стадия 7. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2-метилморфолин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, 1,13 ммоль) в трифторэтаноле (5 мл) добавляли (CH₂O)_n (170 мг, 5,66 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 10 минут. Затем добавляли NaBH₄ (85,6 мг, 2,26 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. После завершения гасили смесь насыщенным водным раствором NH₄Cl

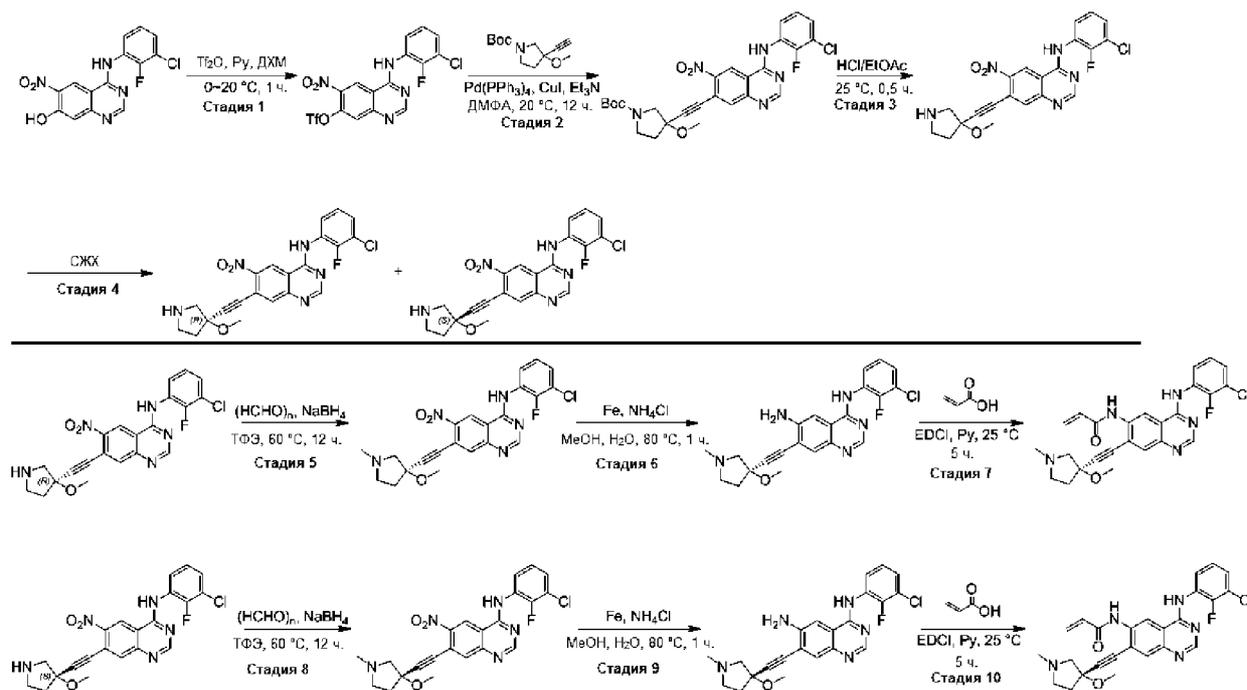
(10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл x 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ [SiO₂, дихлорметан/MeOH = 10/1, R_f = 0,21] с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (0,2 г, выход 38,77%) в виде белого твердого вещества.

[887] Стадия 8. К смеси N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (200 мг, 439 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и H₂O (1 мл) одной порцией добавляли гидросульфит натрия (382 мг, 2,19 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения выливали смесь в H₂O (5 мл) и дихлорметан (3 мл). Экстрагировали водную фазу дихлорметаном (3 мл x 3). Промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (3 мл x 3), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ [дихлорметан/MeOH = 10/1, R_f = 0,24] с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (0,1 г, выход 53,52%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 399,1

[888] Стадия 9. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (0,06 г, 140 мкмоль) и акриловой кислоты (15,2 мг, 112 мкмоль) в диметилформамиде (1 мл) одной порцией добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (108 мг, 564 мкмоль) и пиридин (89,16 мг, 1,13 ммоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 35%-60%, 8 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((2,4-диметилморфолин-2-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (2 мг, выход 2,79%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 480,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,63 - 6,47 (m, 1H), 6,41 - 6,28 (m, 1H), 5,88 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 3,70 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,98 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,67 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

Примере 31. Синтез соединения № 33 (N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида) и соединения № 34 (N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-

азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[889] Стадия 1. К раствору [4-(3,4-дихлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (2,4 г, 4,79 ммоль) и трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,09 г, 5,27 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) и триэтиламине (14,5 г, 144 ммоль, 20 мл) одной порцией добавляли CuI (182 мг, 958 мкмоль) и Pd(PPh₃)₄ (277 мг, 239 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь H₂O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-1-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (2,60 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺558,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,93 - 8,78 (m, 2H), 8,62 - 8,36 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 7,2, 11,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,45 (s, 9H)

[890] Стадия 2. К раствору трет-бутил-1-[2-[4-(3,4-дихлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (2,40 г, 4,30 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли раствор HCl в этилацетате (4 М, 7,68 мл), перемешивали его при 20 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C8 250*50 мм*10 мкм; подвижная

фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 5%-40%, 14,5 мин) с получением 7-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (780 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 458,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 6,0, 11,6 Гц, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 1,56 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 1H).

[891] Стадия 3. 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (780 мг, 1,53 ммоль, чистота 90%) очищали с помощью СЖХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония, метанол]; В%: 60%-60%, мин) с получением 7-((1R,5S)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (300 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества и 7-((1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (300 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 458,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 2H), 3,08 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 3H), 1,93 (dd, J = 6,0, 7,2 Гц, 1H), 1,11 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,07 - 1,03 (m, 1H). m/z ES+ [M+H]⁺ 458,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 3,12 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 3H), 1,97 (dd, J = 5,2, 7,6 Гц, 1H), 1,14 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).

[892] Стадия 4. К раствору 7-[2-((1R,5S)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (150 мг, 327 мкмоль) в трифторэтанол (3 мл) добавляли НСНО (49,1 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH₄ (37,2 мг, 982 мкмоль), перемешивали смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После завершения гасили смесь метанолом (8,0 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли реакционную смесь H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 472,2

[893] Стадия 5. К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-[2-((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (150 мг, 318 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли Fe (177 мг, 3,18 ммоль) и НОАс (1,05 г, 17,48 ммоль, 1,00 мл), перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)хиназолин-4,6-диамина (150 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 442,1

[894] Стадия 6. К раствору N4-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (65,6 мг, 148 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (142 мг, 741 мкмоль) и акриловую кислоту (10,7 мг, 148 мкмоль), перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь H₂O (10мл) и экстрагировали этилацетатом (10мл x 3). Объединенные органические слои сушили надNa₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 46%-76%, 10 мин) с получением

N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (16,3 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 496,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 - 9,97 (m, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 - 8,30 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,37 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 10,4, 17,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,94 - 5,71 (m, 1H), 3,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,37 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,03 (s, 1H).

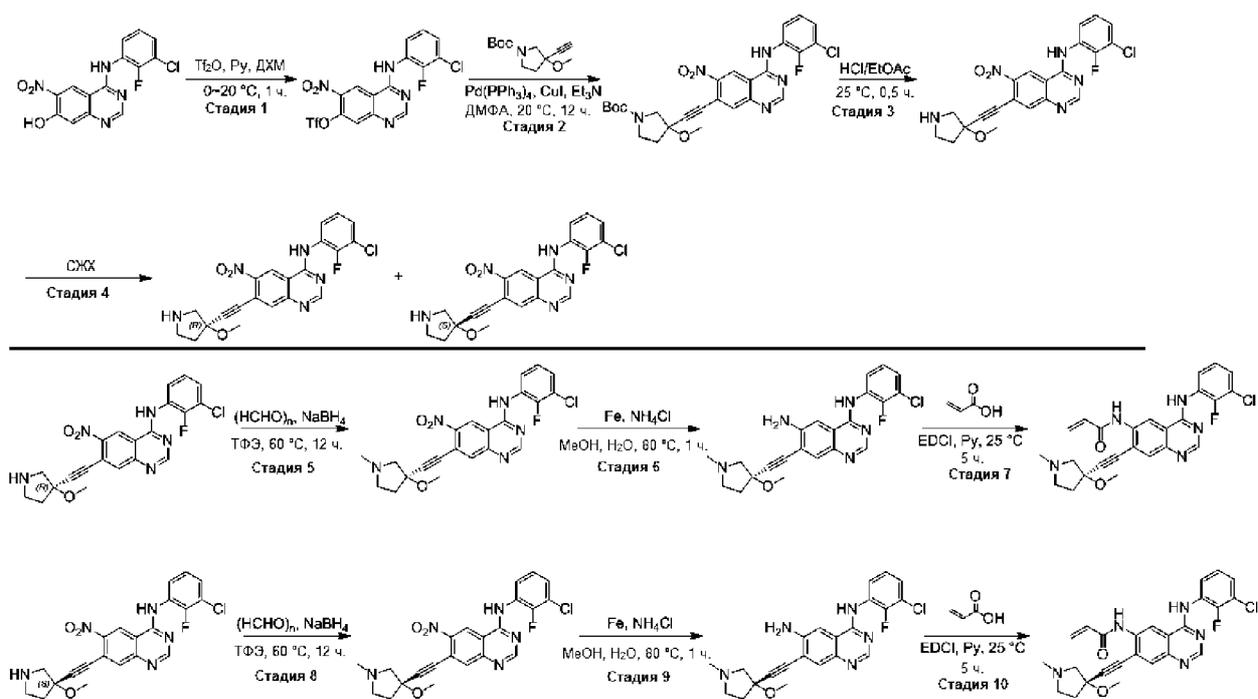
[895] Стадия 7. К раствору 7-[2-[(1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (150 мг, 327 мкмоль) в трифторэтаноле (5 мл) добавляли HCHO (49,1 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH₄ (37,2 мг, 982 мкмоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 3 часов. После завершения гасили смесь метанолом (8 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Реакционную смесь разбавляли H₂O 20 мл и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (130 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 472,1

[896] Стадия 8. К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амин (65,0 мг, 138 мкмоль) в MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Fe (38,4 мг, 688 мкмоль) и NH₄Cl (73,6 мг, 1,38

ммоль), перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (60 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 442,2

[897] Стадия 9. К раствору N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (55,0 мг, 124 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (119 мг, 622 мкмоль) и акриловую кислоту (9,86 мг, 137 мкмоль), перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-45%, 9 мин) с получением N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (14,4 мг, выход 21%, муравьиная кислота) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 496,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 - 10,02 (m, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 - 8,35 (m, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 10,0, 16,8 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 1,6, 10,2 Гц, 1H), 3,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (td, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 1,37 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,03 (dd, J = 3,6, 8,0 Гц, 1H).

Пример 32. Синтез соединения № 35 ((S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида) и соединения № 36 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[898] Стадия 1. К раствору 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола (8,00 г, 23,9 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли Tf_2O (20,2 г, 71,7 ммоль) и пиридин (7,56 г, 95,6 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения удаляли органический растворитель под вакуумом, разбавляли остаток этилацетатом (150 мл), промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (4,10 г, неочищенный) в виде оранжевого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,9

[899] Стадия 2. К раствору [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (2,00 г, 4,28 ммоль) и трет-бутил-3-этинил-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (965 мг, 4,28 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляли CuI (163 мг, 857 мкмоль), Et_3N (14,5 г, 144 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (495 мг, 428 мкмоль). Дегазировали смесь и 3 раза продували N_2 , и затем перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и промывали осадок на фильтре этилацетатом (50 мл) с получением трет-бутил-3-[2-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,1

[900] Стадия 3. К раствору трет-бутил-3-[2-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, 4,61 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли HCl /этилацетат (4 М, 5 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения удаляли органический растворитель под вакуумом с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метоксипирролидин-3-ил)этинил]-6-

нитрохиназолин-4-амина (2,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 442,0

[901] Стадия 4. N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метоксипирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амин (1,50 г, 3,39 ммоль) очищали с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-ЕТОН]; В%: 0%-0%, 0 мин; 0 мин) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метоксипирролидин-3-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,32 г, 724 мкмоль, выход 21%, чистота 100%) и N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метоксипирролидин-3-ил]этинил]-6-

нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, 659 мкмоль, выход 19%, чистота 97%) в виде красных твердых веществ. Время удерживания по СЖХ: 1,625 мин, 2,566 мин

[902] Стадия 5. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метоксипирролидин-3-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, 679 мкмоль) в трифторэтаноле (6 мл) добавляли НСНО (102 мг, 3,4 ммоль) и NaBH₄ (51,4 мг, 1,36 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 4 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (100 мл), экстрагировали ЕА (30 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]-6-

нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 456,0

[903] Стадия 6. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, 658 мкмоль) в MeOH (3,0 мл) и H₂O (3,0 мл) добавляли NH₄Cl (422 мг, 7,9 ммоль) и Fe (331 мг, 5,9 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. После завершения фильтровали реакционную смесь через слой целита в горячем состоянии, промывали осадок на фильтре MeOH (10 мл) и концентрировали объединенный органический растворитель в вакууме с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (0,22 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

[904] Стадия 7. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (200 мг, 470 мкмоль) в пиридине (4,00 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (360 мг, 1,88 ммоль) и акриловую кислоту (50,8 мг, 704,4 мкмоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 часов. После завершения удаляли органический растворитель под вакуумом и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 26%-56%, 8 мин) и повторно

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-25%, 9 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (24 мг, 50 мкмоль, выход 10,7%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 480,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 - 9,90 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,91 (br s, 1H), 7,49 (br d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 10,2, 17,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 1,6, 10,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 4H), 2,21 - 2,13 (m, 1H).

[905] Стадия 8. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метоксипирролидин-3-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, 679 мкмоль) в трифторэтанол (6,0 мл) добавляли НСНО (102 мг, 3,40 ммоль) и NaBH₄ (51,4 мг, 1,36 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 4 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]

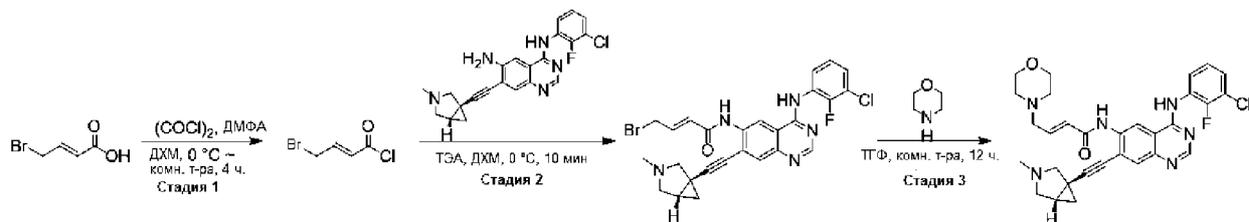
[906] этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 456,0

[907] Стадия 9. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,30 г, 658 мкмоль) в MeOH (3,0 мл) и H₂O (3,0 мл) добавляли NH₄Cl (422 мг, 7,90 ммоль) и Fe (331 мг, 5,90 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. После завершения фильтровали реакционную смесь через слой целита в горячем состоянии и промывали осадок на фильтре MeOH (10 мл), объединенный органический растворитель концентрировали под вакуумом с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (0,24 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 426,1

[908] Стадия 10. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (0,20 г, 470 мкмоль) в пиридине (4,0 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (360 мг, 1,88 ммоль) и акриловую кислоту (33,8 мг, 470 мкмоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 26%-56%, 8 мин) и повторно

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-25%, 9 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3S)-3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (26,0 мг, 54,2 мкмоль, выход 11,5%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 480,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 - 9,88 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (br d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,2, 16,8$ Гц, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,6, 17,2$ Гц, 1H), 5,90 - 5,81 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 1H).

Пример 33. Синтез соединения № 37 ((E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-морфолинобут-2-енамида)



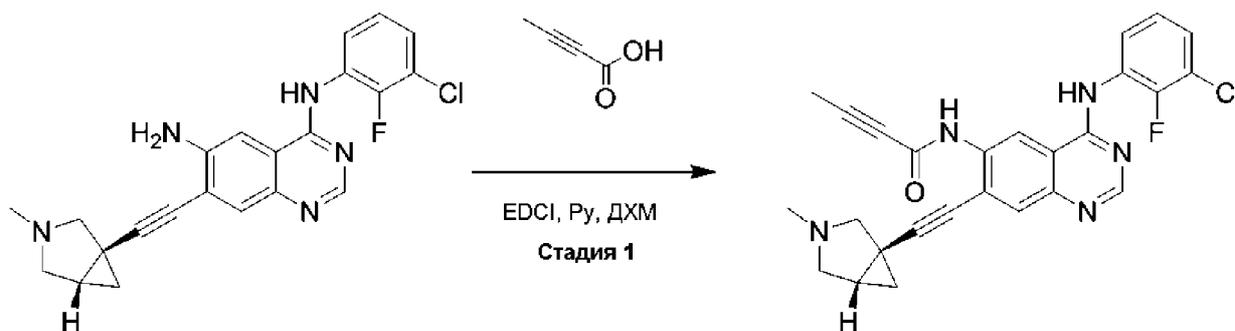
[909] Стадия 1. К раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (5,00 г, 30,3 ммоль) и диметилформамида (22,2 мг, 303 мкмоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли $(COCl)_2$ (3,85 г, 30,3 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 0 ~ 25 °С в течение 4 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (5,8 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[910] Стадия 2. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (4,00 г, 9,81 ммоль) и триэтиламина (2,98 г, 29,4 ммоль) в дихлорметане (70 мл) по каплям добавляли раствор (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (3,60 г, 19,6 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 10 минут. После завершения концентрировали реакцию смесь под вакуумом с получением (E)-4-бром-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-енамида (5,44 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 556,0

[911] Стадия 3. Смесь (E)-4-бром-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (5,44 г, 9,80 ммоль),

морфолина (1,71 г, 19,6 ммоль), триэтиламина (992 мг, 9,80 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , и затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . После завершения концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией [ацетонитрил/(0,1% муравьиной кислоты в воде), от 0% до 90%] с получением 2,8 г неочищенного продукта. Затем его очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 35%-55%, 22 мин] с получением 2,2 г неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт дважды растирали со смесью ЕА/петролейный эфир = 5/1 (200 мл) с получением (Е)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-морфолино-бут-2-енамида (1,84 г, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 561,3; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,06 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (td, J = 5,6, 15,6 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 4H), 3,17 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,38 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,03 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

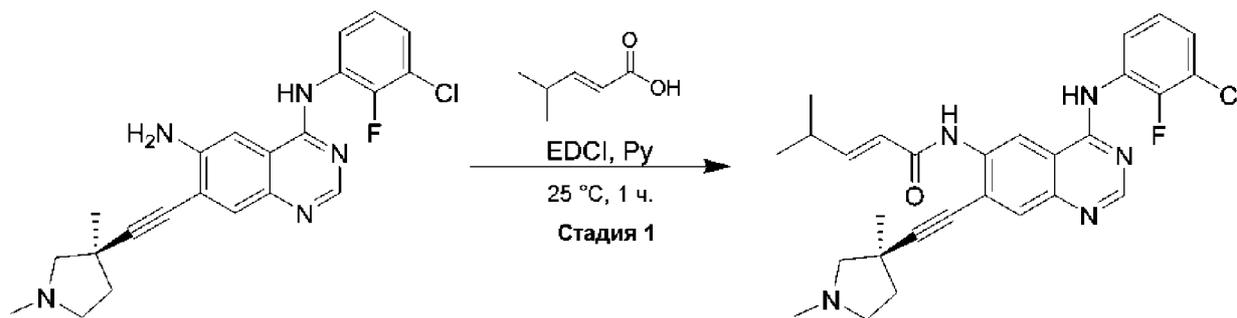
Пример 34. Синтез соединения № 38 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-инамида)



[912] Стадия 1. К раствору N-4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245 мкмоль), бут-2-иновой кислоты (41,2 мг, 490 мкмоль) в пиридине (1,0 мл) и дихлорметане (1,0 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (188 мг, 980 мкмоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 ~ 25 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 42%-72%, 11 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-

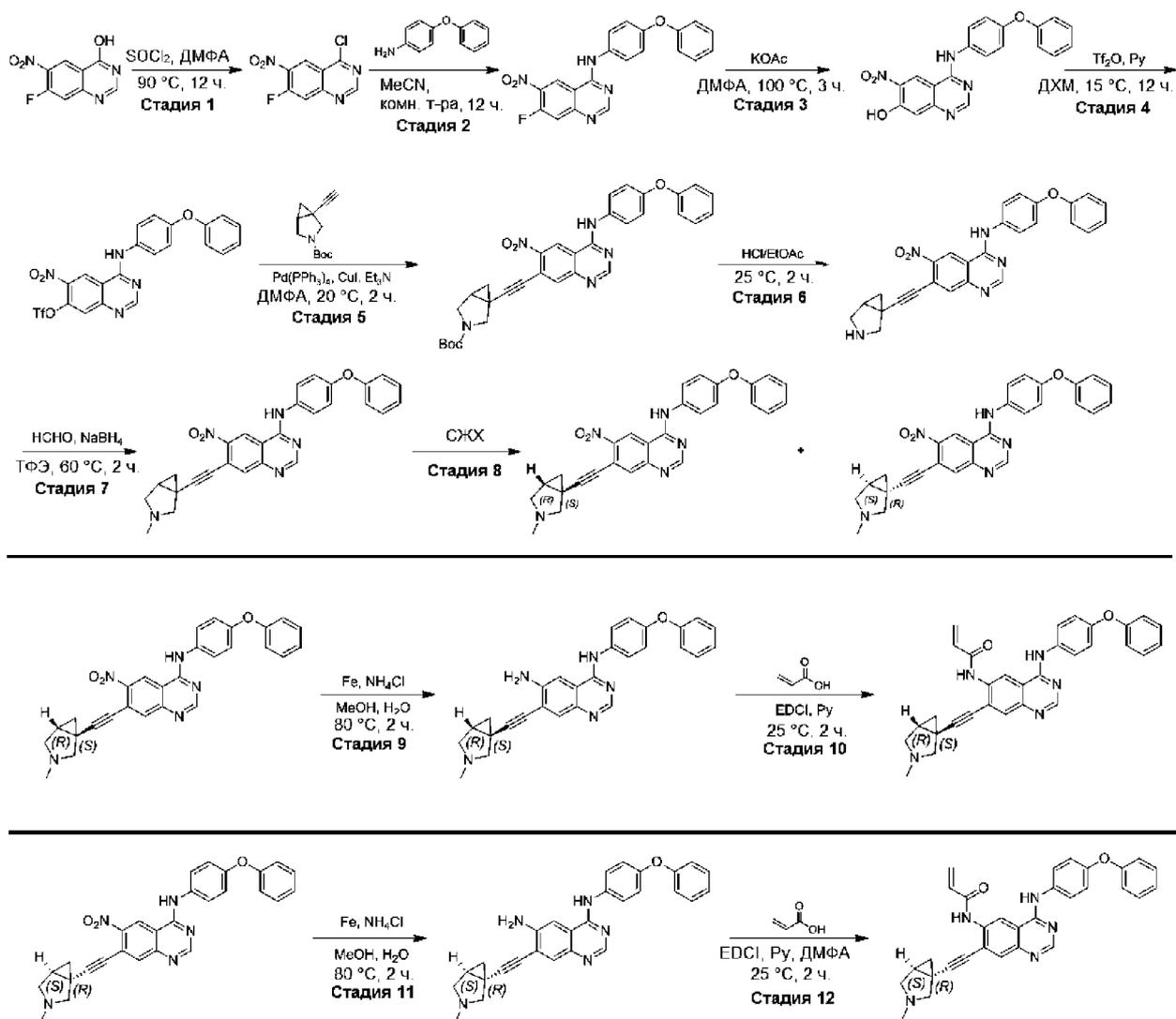
фторанилино)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-хиназолин-6-ил]бут-2-инамида (38,0 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 474,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,25 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 3,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,40 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 1,93 (m, 1H), 1,39 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,03 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

Пример 35. Синтез соединения № 39 ((E)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-метилпент-2-енамида)



[913] Стадия 1. Раствор N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (60,0 мг, 146 мкмоль), (E)-4-метилпент-2-еновой кислоты (21,7 мг, 190 мкмоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (112 мг, 586 мкмоль) в пиридине (0,6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения выпаривали реакционную смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄НСО₃)-ацетонитрил]; В%: 56%-86%, 10 мин) с получением (E)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-метилпент-2-енамида (20,0 мг, выход 27%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 506,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,04 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 6,8, 15,6 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 - 2,21 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 36. Синтез соединения № 40 (N-(7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-6-ил)акриламида) и соединения № 41 (N-(7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-6-ил)акриламида)



[914] Стадия 1. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5 г, 23,9 ммоль) в SOCl_2 (50 мл) добавляли диметилформамид (175 мг, 2,39 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (5,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228,0

[915] Стадия 2. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5 г, 22,0 ммоль) в CH_3CN (60 мл) добавляли 4-феноксианилин (4,07 г, 22,0 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (500 мл) при 25 °С в течение 30 минут с получением 7-фтор-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (9 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,2

[916] Стадия 3. К раствору 7-фтор-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (9 г, 23,9 ммоль) в диметилформамиде (80 мл) добавляли KOAc (11,3 г, 115 ммоль). Перемешивали смесь при 100 °С в течение 3 часов. После завершения выливали смесь в

воду (150 мл). Полученный желтый осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-ола (7 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 375,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,11 - 11,77 (m, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,18 - 6,98 (m, 6H).

[917] Стадия 4. К суспензии 6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-ола (1,5 г, 4,01 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли пиридин (1,58 г, 20,0 ммоль) и Tf_2O (2,26 г, 8,01 ммоль). Перемешивали смесь при 15 °С в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением 6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,1 г, выход 52,6%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 507,2

[918] Стадия 5. К раствору [6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (1 г, 1,97 ммоль) и трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (409 мг, 1,97 ммоль) в диметилформамиде (12 мл) и триэтиламинe (600 мг, 5,92 ммоль) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (228 мг, 197 мкмоль) и CuI (75,2 мг, 395 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-1-((6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1 г, выход 79,1%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 564,4

[919] Стадия 6. К раствору трет-бутил-1-[2-[6-нитро-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-7-ил]этинил]-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1 г, 1,58 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли HCl /этилацетат (4 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением 7-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (1 г, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 464,2

[920] Стадия 7. К смеси 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (1,2 г, 2,40 ммоль, HCl), $HCHO$ (360 мг, 12,0 ммоль) в

трифторэтанол (20 мл) добавляли NaBH_4 (185 мг, 4,90 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. После завершения гасили смесь метанолом (5,00 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (50,0 мл) и промывали водой (50,0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 20%-50%, 11 мин) с получением 7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (700 мг, выход 59,9%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 478,3

[921] Стадия 8. 7-[2-(3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амин (620 мг, 1,30 ммоль) очищали с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония, метанол]; В%: 50%-50%, 4,8 мин; 580 мин) с получением 7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (250 мг, выход 40,3%, э.и. >99%, время удерживания по СЖХ: 2,186 мин) в виде желтого твердого вещества и 7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (260 мг, выход 41,9%, э.и. 98,4%, время удерживания по СЖХ: 2,344 мин) в виде желтого твердого вещества.

[922] Стадия 9. К раствору 7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (220 мг, 460,72 мкмоль) и NH_4Cl (246 мг, 4,61 ммоль) в MeOH (2,2 мл) и H_2O (2,2 мл) добавляли порошок Fe (129 мг, 2,30 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали и выпаривали с получением 7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N4-(4-феноксифенил)хиназолин-4,6-диамина (230 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 448,3

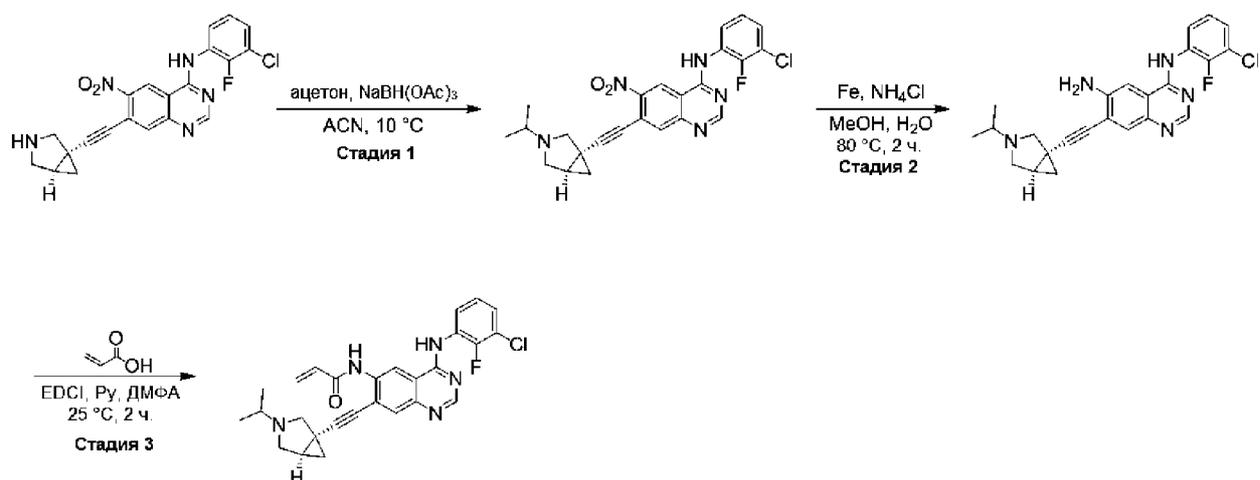
[923] Стадия 10. Раствор 7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N4-(4-феноксифенил)хиназолин-4,6-диамина (230 мг, 514 мкмоль), акриловой кислоты (37,0 мг, 514 мкмоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (394 мг, 2,06 ммоль) в пиридине (2,5 мл) перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли вода (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (8 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 38%-71%, 10 мин) с получением N-[7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-

азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-4-(4-феноксанилино)хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (40,0 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 502,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,89 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 4H), 6,59 (dd, J = 10,4, 17,6 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 2,0, 17,2 Гц, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 3,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,36 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,00 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

[924] Стадия 11. К раствору 7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитро-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амина (260 мг, 544 мкмоль) и NH_4Cl (291 мг, 5,44 ммоль) в MeOH (2,2 мл) и H_2O (2,2 мл) добавляли Порошок Fe (152 мг, 2,72 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали и выпаривали с получением 7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N4-(4-феноксифенил)хиназолин-4,6-диаминв (260 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[925] Стадия 12. Раствор 7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N4-(4-феноксифенил)хиназолин-4,6-диамина (260 мг, 581 мкмоль), акриловой кислоты (41,9 мг, 581 мкмоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (445 мг, 2,32 ммоль) в пиридине (2,5 мл) перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. После завершения выпаривали реакцию смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 42%-72%, 10 мин) с получением N-[7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-4-(4-феноксанилино)хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (70,0 мг, выход 24%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 502,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,89 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 4H), 6,59 (dd, J = 10,4, 17,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 2,0, 17,2 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 2,0, 10,4 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 3,6, 9,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,36 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,00 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

Пример 37. Синтез соединения № 42 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



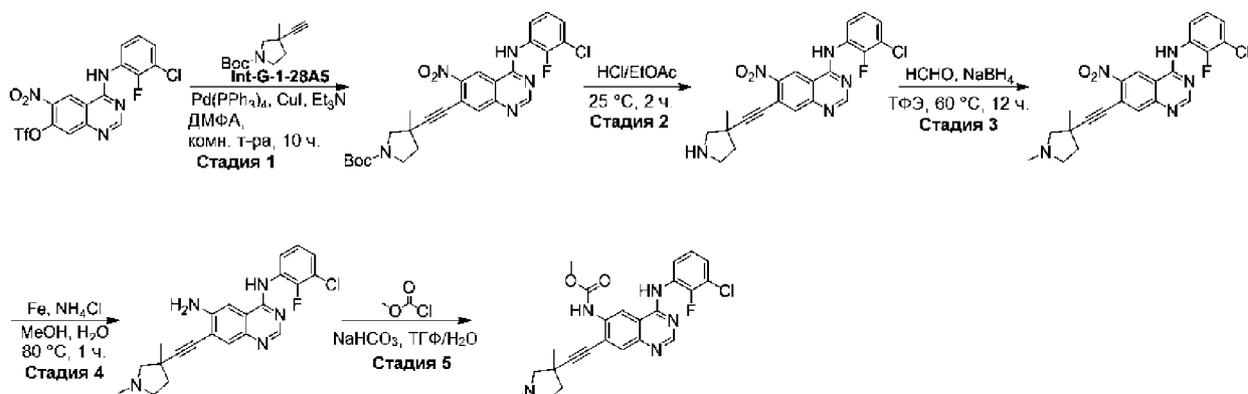
[926] Стадия 1. К раствору 7-[2-[(1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (500 мг, 1,18 ммоль) в MeCN (5 мл) и ацетоне (5 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,25 г, 5,90 ммоль) и HOAc (212,53 мг, 3,54 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Перемешивали смесь при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. После завершения разбавляли реакционную смесь водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, от 5/1 до 1/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,42 г, выход 68,77%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,2

[927] Стадия 2. К смеси N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (0,5 г, 1,07 ммоль) в MeOH (6 мл) и H_2O (2 мл) одной порцией добавляли порошок Fe (299,66 мг, 5,37 ммоль) и NH_4Cl (574,06 мг, 10,73 ммоль) при $20\text{ }^\circ\text{C}$. Затем перемешивали смесь при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (0,4 г, выход 82,94%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,2

[928] Стадия 3. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (300 мг, 688,19 мкмоль) и акриловой кислоты (99,19 мг, 1,38 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) одной порцией добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (395,78 мг, 2,06 ммоль) и

пиридин (272,18 мг, 3,44 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения гасили реакционную смесь водой (10мл) при 20°С и затем экстрагировали дихлорметаном (10мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (10мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-40%, 10 мин) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 56%-86%, 5 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1S,5R)-3-изопропил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (21 мг, выход 6,23%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 490,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,64 – 6,57 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 1,2, 15,6 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,98 (d, J = 8,4 Гц 1H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,32 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,33 - 0,97 (m, 8H).

Пример 38. Синтез соединения № 43 (метил-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)карбамата)



[929] Стадия 1. Смесь [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (550 мг, 1,18 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (271,27 мг, 1,30 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (136,17 мг, 117,84 мкмоль), CuI (22,44 мг, 117,84 мкмоль) в диметилформамиде (6 мл) и триэтилаmine (6 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, и затем перемешивали смесь при 50 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. После завершения реакционную смесь разбавляли H₂O (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, выход 39%) в виде оранжевого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,3

[930] Стадия 2. Раствор трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (470 мг, 893,61 мкмоль) в растворе HCl в этилацетате (4 М, 5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (410 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,2

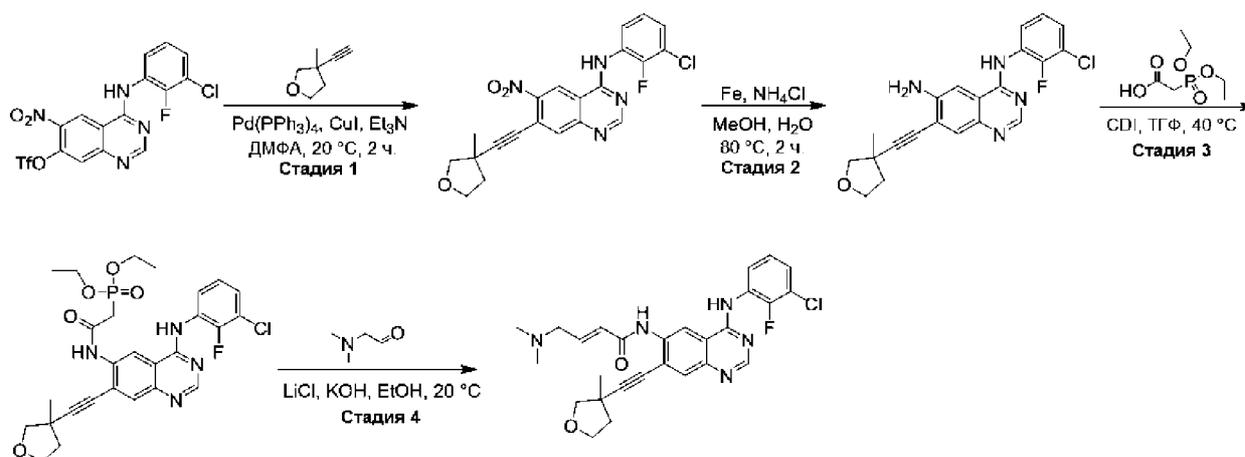
[931] Стадия 3. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (410 мг, 962,80 мкмоль, HCl) в трифторэтаноле (5 мл) добавляли триэтиламин для доведения смеси до $\text{pH} = 8$. Затем добавляли $(\text{HCHO})_n$ (144,54 мг, 4,81 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 30 минут. Затем добавляли NaBH_4 (72,85 мг, 1,93 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. После завершения гасили реакцию смесь с помощью MeOH (12 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (210 мг, выход 44,6%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,1

[932] Стадия 4. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амин (180 мг, 409 мкмоль) и NH_4Cl (219 мг, 4,09 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли порошок Fe (114 мг, 2,05 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакцию смесь и выпаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ =80%) с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (90,0 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,1

[933] Стадия 5. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (90 мг, 138 мкмоль, чистота 63%) в пиридине (1 мл) добавляли метилкарбонхлоридат (26,1 мг, 277 мкмоль) при 0 °С и перемешивали смесь при 15 °С в течение 1 часа. После завершения выливали смесь в воду (0,5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2 мл \times 3) и сушили под вакуумом с

получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением метил-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-(1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил]хиназолин-6-ил]карбамата (25,0 мг, выход 36%, чистота 94%) в виде почти белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 468,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,03 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57 - 8,41 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,53 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

Пример 39. Синтез соединения № 44 ((E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида)



[934] Стадия 1. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (600 мг, 1,29 ммоль), 3-этинил-3-метилтетрагидрофурана (170 мг, 1,54 ммоль) в диметилформамиде (9,00 мл) и триэтиламине (9,00 мл) одной порцией добавляли CuI (48,9 мг, 257 мкмоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (149 мг, 129 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (60,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (320 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 3H), 3,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

[935] Стадия 2. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (320 мг, 750 мкмоль), хлорида аммония (281 мг,

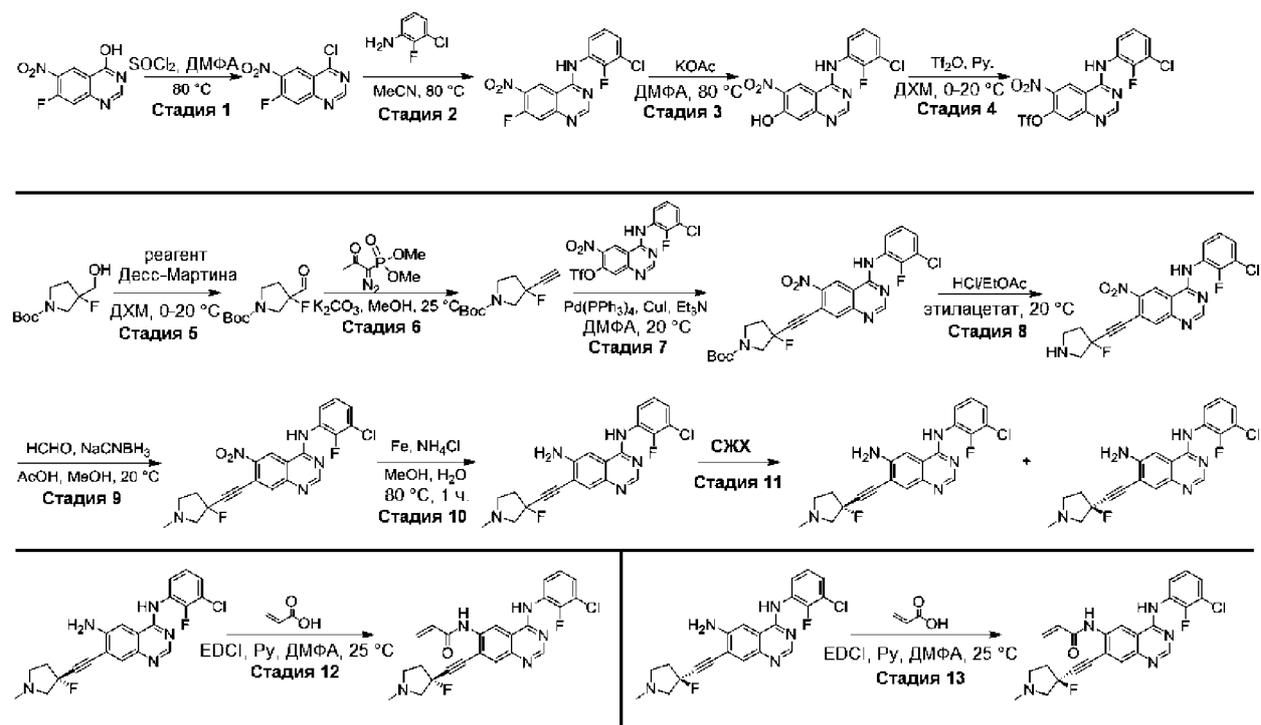
5,25 ммоль) в метаноле (8,00 мл) и воде (2,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (209 мг, 3,75 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиной кислоты), затем очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (150 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

[936] Стадия 3. Смесь 1,1'-карбонилдиимидазола (24,5 мг, 151 мкмоль) и 2-диэтоксифосфорилуксусной кислоты (29,7 мг, 151 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) перемешивали при 40 °С в течение 30 минут. Затем добавляли раствор N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил]хиназолин-4,6-диамина (50 мг, 126 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и перемешивали смесь при 40 °С в течение 12 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил-(2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)амино)-2-оксоэтил)фосфоната (60 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 575,4

[937] Стадия 4. К раствору диэтил-(2-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)амино)-2-оксоэтил)фосфоната (60 мг, 104 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли LiCl (8,85 мг, 209 мкмоль) и водный раствор KOH (26,0 мг, 209 мкмоль, 45% мас.) при 20 °С. Через 5 минут добавляли раствор сульфата 2-(диметиламино)ацетальдегида (35,1 мг, 209 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (10 мл), и затем доводили до pH = 7 водным раствором HCl (1 M). Экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 13%-43%, 8,5 мин) с получением N-(7-циано-4-((4-феноксифенил)амино)хиназолин-6-ил)акриламида (15 мг, выход 25,4%, чистота 100%, муравьиная кислота) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 508,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,07 (br s, 1H), 9,72 (s,

1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,82 (td, J = 6,0, 15,2 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 3H), 3,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 (td, J = 7,2, 12,0 Гц, 1H), 1,42 (s, 3H).

Пример 40. Синтез соединения № 45 (N-{4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-{2-[(3S)-3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]этинил}хиназолин-6-ил} проп-2-енамида) и соединения № 46 (N-{4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-{2-[(3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]этинил}хиназолин-6-ил} проп-2-енамида)



[938] Стадия 1. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (100 г, 478 ммоль) в SOCl_2 (400 мл) по каплям добавляли диметилформамид (3,50 г, 47,8 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 14 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (108 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,70 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H).

[939] Стадия 2. Раствор 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (108 г, 475 ммоль) и 3-хлор-2-фторанилина (69 г, 475 ммоль) в MeCN (1,5 л) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (180 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400

МГц, DMSO-d₆) δ 9,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,93 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,0 Гц, 1H).

[940] Стадия 3. Раствор N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (140 г, 416 ммоль) и KOAc (204 г, 2,08 моль) в диметилформамиде (1,4 л) перемешивали при 80 °С в течение 14 часов. После завершения разбавляли смесь этанолом (500 мл) и затем фильтровали. Концентрировали фильтрат под вакуумом с получением остатка. Остаток выливали в вода (1,5 л) и затем экстрагировали этилацетатом (1,5 л x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток растирали со смесью петролейный эфир/этилацетат (10/1 об./об., 1,1 л) с получением 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола (140 г, неочищенный) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 335,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 – 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,10 (m, 3H).

[941] Стадия 4. К раствору 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола (70 г, 142 ммоль) и пиридина (56 г, 711 ммоль) в дихлорметане (700 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонил-трифторметансульфонат (60,2 г, 213 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь под вакуумом. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 5:1~2:1) с получением неочищенного продукта. Затем растирали неочищенный продукт в петролейном эфире (100 мл) с получением [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (40 г, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 466,9; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,6, 7,2 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Гц, 1H).

[942] Стадия 5. К раствору трет-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (54 г, 246 ммоль) в дихлорметане (600 мл) по частям добавляли DMP (157 г, 369 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь при комнатной температуре с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (200 мл) и затем фильтровали. Концентрировали фильтрат под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/2) с получением трет-бутил-3-фтор-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (50 г, неочищенный)

в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,87 (s, 1H), 3,80 - 3,40 (m, 4H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[943] Стадия 6. К раствору трет-бутил-3-фтор-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (50 г, 230 ммоль) и K_2CO_3 (95,4 г, 690 ммоль) в MeOH (500 мл) по каплям добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (57 г, 299 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов, пока цвет реакционного раствора не изменился с желтого на зеленый. После завершения разбавляли смесь водой (1 л) и концентрировали при комнатной температуре с получением остатка. Затем экстрагировали остаток этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (25 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,84 - 3,46 (m, 4H), 2,77 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[944] Стадия 7. К раствору [4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]трифторметансульфоната (22 г, 47,1 ммоль) и трет-бутил-3-этинил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (10,1 г, 47,1 ммоль) в диметилформамиде (200 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,45 г, 4,71 ммоль), CuI (1,80 г, 9,43 ммоль) и триэтиламин (145 г, 1,44 моль). Дегазировали смесь и 3 раза продували N_2 , и затем перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. После завершения разбавляли смесь водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-3-[2-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (24 г, выход 88%) в виде коричневого маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 474,1

[945] Стадия 8. К раствору трет-бутил-3-[2-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (27 г, 51 ммоль) в этилацетат (50 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 M, 306,82 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 14 часов. После завершения фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре этилацетатом (20 мл) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией (условия с HCl) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фторпирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амин (12 г, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,0

[946] Стадия 9. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фторпирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (10 г, 18,6 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли AcOH (2,24 г, 37,2 ммоль) и (НСНО)_n (7,55 г, 93 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,2 часа. Затем по частям добавляли NaBH₃CN (5,00 г, 79,6 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,8 часа. После завершения реакцию смесь по каплям добавляли к перемешанному раствору ледяной воды (800 мл) и этилацетата (100 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия: колонка: Phenomenex luna C₁₈ 250 мм * 100 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 40%-70%, 25 мин) и препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge C₁₈ 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В%: 38% - 68%, 11 мин) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (5 г, выход 54%) в виде коричневого маслянистого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 444,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,32 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

[947] Стадия 10. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (3,4 г, 6,82 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли раствор NH₄Cl (3,65 г, 68,2 ммоль) в H₂O (12 мл). Затем по частям добавляли Fe (1,90 г, 34,1 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. После завершения в реакцию смесь добавляли метанол (300 мл) и затем фильтровали через целит. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл) экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с раствором петролейный эфир/EA (10/1 об./об., 110 мл) при 20 °С в течение 30 минут с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил]-хиназолин-4-диамина (2,7 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 414,1

[948] Стадия 11. N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-(3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил]-хиназолин-4-диамин (3,1 г, 6,74 ммоль) очищали хиральной ВЭЖХ (колонка: Daicel ChiralPak IG (250 * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония, MeOH]; В%: 50% - 50%, 5,1 мин; 410 мин) с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-

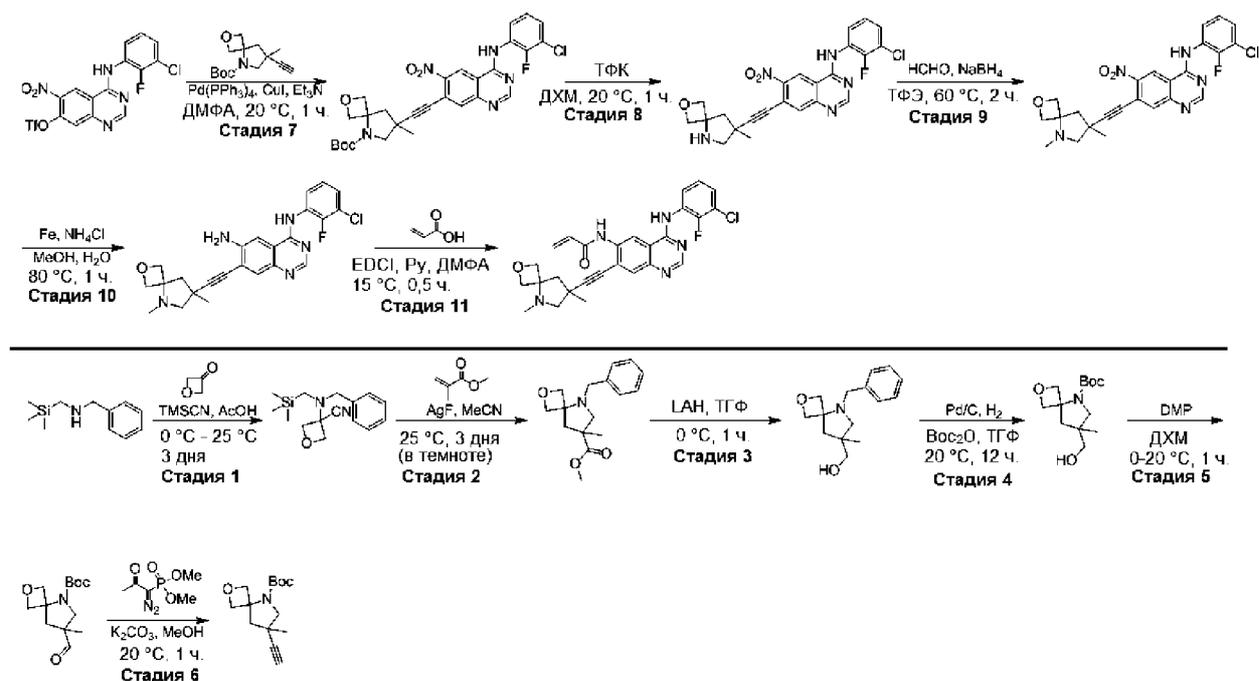
[(3R)-3-фтор-1-метил-пирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (1,3 г, выход 46%, э.и. >99%, Rt по СЖХ: 0,939 мин) в виде желтого твердого вещества и N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (1,1 г, выход 39%, э.и. >99%, Rt по СЖХ: 1,384 мин) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 414,1

[949] Стадия 12. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-3-фтор-1-метил - пирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (1 г, 2,42 ммоль) и пиридина (764 мг, 9,67 ммоль) добавляли раствор акриловой кислоты (200 мг, 2,78 ммоль) в диметилформамиде (6 мл). Затем добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1,85 г, 9,67 ммоль) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (60 мл), затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия: колонка: Waters Xbridge C₁₈ 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ацетонитрил]; В%: 32% - 62%, 11 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (451 мг, выход 38%, э.и. >99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 468,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,36 - 6,31 (m, 1H), 5,86 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,13 (dd, J = 21,2, 11,6 Гц, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 3H), 2,30 (s, 3H).

[950] Стадия 13. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3S)-3-фтор-1-метил-пирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (1 г, 2,42 ммоль) и пиридина (765 мг, 9,67 ммоль) добавляли раствор акриловой кислоты (200 мг, 2,78 ммоль) в диметилформамиде (8 мл). Затем добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1,85 г, 9,67 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (60 мл), затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия: колонка: Waters Xbridge C₁₈ 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ацетонитрил]; В%: 32% - 62%, 11 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3S)-3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (554 мг, выход 47%, э.и. 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺

468,2; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J = 17,2, 10,0$ Гц, 1H), 6,36 - 6,32 (m, 1H), 5,86 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,13 (dd, $J = 21,2, 11,6$ Гц, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,47 - 2,45 (m, 3H), 2,30 (s, 3H).

Пример 41. Синтез соединения № 47 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[951] Стадия 1. К смеси N-бензил-1-(триметилсилил)метанамина (80,5 г, 416 ммоль) и оксетан-3-она (15,0 г, 208 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) по каплям добавляли TMSCN (22,7 г, 228 ммоль, 28,6 мл) при 0°C . Перемешивали смесь при 25°C в течение 72 часов. После завершения выливали смесь в воду (1,00 л) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали уксусной кислотой (5% в воде, 500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир / этилацетат = 10/1) с получением 3-(бензил((триметилсилил)метил)амино)оксетан-3-карбонитрила (30,0 г, выход 52%) в виде бесцветного маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1

[952] Стадия 2. Смесь 3-(бензил((триметилсилил)метил)амино)оксетан-3-карбонитрила (12,0 г, 43,7 ммоль), метилметакрилата (21,8 г, 218 ммоль) и AgF (16,6 г, 131 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) перемешивали при 25°C в темноте в течение 72 часов. После завершения фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат =

от 20/1 до 10/1) с получением метил-5-бензил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-карбоксилата (4,00 г, выход 33%) в виде желтого маслянистого вещества. Структуру подтверждали с помощью 2D ЯМР.

[953] Стадия 3. К раствору метил-5-бензил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-карбоксилата (500 мг, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли алюмогидрид лития (140 мг, 3,69 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Гасили смесь декагидратом сульфата натрия (100 мг) и затем фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (5-бензил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)метанола (450 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[954] Стадия 4. К раствору (5-бензил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)метанола (450 мг, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (50,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (840 мг, 3,85 ммоль, 884 мкл) и палладий на активированном угле (100 мг, содержание 10%). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир / этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-7-(гидроксиметил)-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (410 мг, выход 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,45 (br s, 1H), 5,24 (br dd, J = 5,2, 11,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,44 (m, 2H), 3,47 - 3,29 (m, 3H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 9H), 1,05 (s, 3H).

[955] Стадия 5. К раствору трет-бутил-7-(гидроксиметил)-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (410 мг, 1,59 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) по частям добавляли DMP (1,64 г, 3,87 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир / этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-7-формил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (400 мг, выход 98%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,52 (s, 1H), 5,55 - 5,27 (m, 1H), 5,27 - 5,07 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 3,93 - 3,73 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 9H), 1,23 (s, 3H).

[956] Стадия 6. К раствору трет-бутил-7-формил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (520 мг, 2,04 ммоль) в метаноле (20,0 мл) добавляли карбонаткалия (1,13 г, 8,15 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (800 мг, 4,16 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-7-этинил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-

карбоксилата (420 мг, выход 82%) в виде желтого маслянистого вещества.

[957] Стадия 7. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (500 мг, 1,07 ммоль) и трет-бутил-7-этинил-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (300 мг, 1,19 ммоль) в диметилформамиде (5,00 мл) и триэтилаmine (5,00 мл) добавляли йодид меди (I) (50,0 мг, 263 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (130 мг, 113 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. К смеси добавляли этилацетат (40,0 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20,0 мл). Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 3/1) с получением трет-бутил-7-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (500 мг, выход 82%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,39 - 9,31 (m, 1H), 8,83 - 8,66 (m, 1H), 8,09 - 7,90 (m, 2H), 7,75 - 7,60 (m, 3H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,24 - 7,08 (m, 1H), 5,62 - 5,38 (m, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 4H), 2,56 (br d, J = 1,9 Гц, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,64 - 1,41 (m, 14H), 1,31 - 1,18 (m, 4H), 0,92 - 0,77 (m, 2H).

[958] Стадия 8. К раствору трет-бутил-7-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-5-карбоксилата (360 мг, 633 мкмоль) в дихлорметане (1,50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (13,9 г, 122 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали смесь при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (350 мг, выход 94%, трифторуксусная кислота) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 468,1

[959] Стадия 9. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((7-метил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (350 мг, 601 мкмоль, трифторуксусная кислота) в трифторэтаноле (5,00 мл) добавляли параформальдегид (54,5 мг, 1,82 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Затем добавляли боргидрид натрия (22,8 мг, 601 мкмоль) и перемешивали смесь при 60 °С еще 1 час. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Растворяли остаток в диметилформамиде (2,00 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

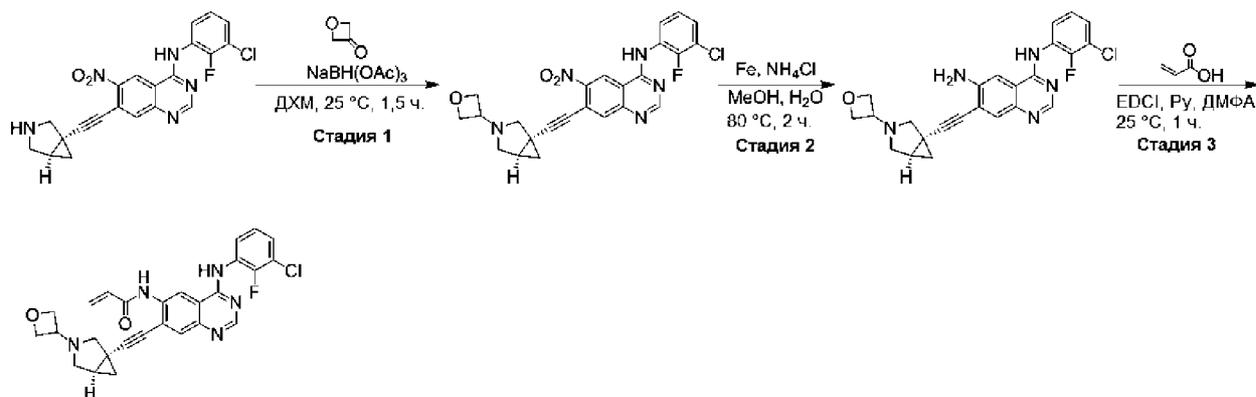
муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 23%-43%, 10 мин) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (240 мг, выход 75%, формиат) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 482,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,33 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 4,83 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,63 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).

[960] Стадия 10. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (240 мг, 454 мкмоль, формиат) в метаноле (6,00 мл) и воде (2,00 мл) добавляли порошкообразное железо (128 мг, 2,29 ммоль) и хлорид аммония (197 мг, 3,67 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли смесь этилацетатом (40,0 мл) и водой (20,0 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (110 мг, выход 53%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 452,2

[961] Стадия 11. К раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил) хиназолин-4,6-диамина (110 мг, 243 мкмоль) в диметилформамиде (2,00 мл) добавляли акриловую кислоту (35,7 мг, 495 мкмоль), пиридин (76,4 мг, 966 мкмоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (94,0 мг, 490 мкмоль). Перемешивали смесь при 15 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли диметилформамидом (2,00 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 18%-38%, 10 мин), и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 9 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((5,7-диметил-2-окса-5-азаспиро[3,4]октан-7-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (9,98 мг, выход 8%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 506,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,15 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,44 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 10,2, 17,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,86 (dd, J = 1,6, 10,4 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 2,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,74 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,64 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (d, J = 13,2

Гц, 1H), 1,39 (s, 3H).

Пример 42. Синтез соединения № 48 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



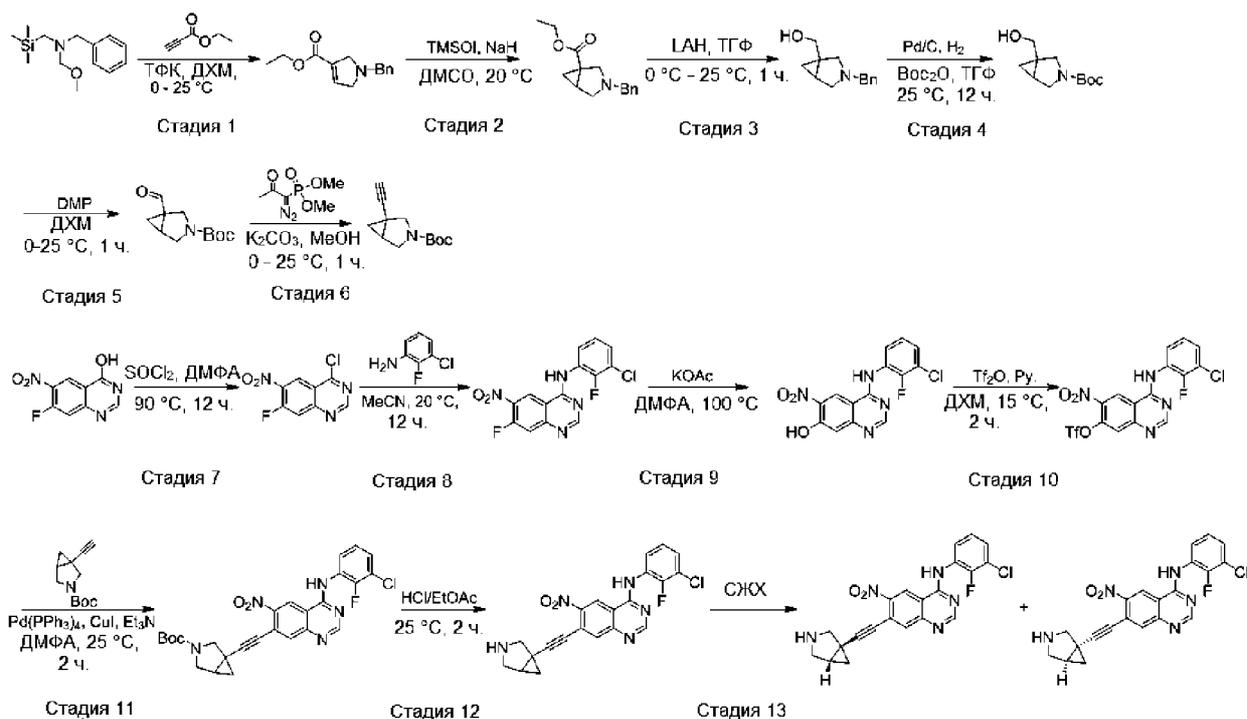
[962] Стадия 1. К раствору 7-(((1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,20 г, 2,83 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) по каплям добавляли оксетан-3-он (1,02 г, 14,2 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,20 г, 5,66 ммоль) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 2/1 до 0/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-амин (1,00 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 480,0;

[963] Стадия 2. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-амин (1,00 г, 2,08 ммоль), хлорида аммония (780 мг, 14,6 ммоль) в метаноле (12,0 мл) и воде (3,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (582 мг, 10,4 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамин (650 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 9,70 - 9,43 (m, 1H), 8,34 - 8,15 (m, 1H), 7,78 -

7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,65 (br s, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,45 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 3,76 (br t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,57 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,02 (td, J = 4,0, 7,8 Гц, 1H), 1,37 (br t, J = 4,0 Гц, 1H), 1,12 (br dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

[964] Стадия 3. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (550 мг, 1,22 ммоль), акриловой кислоты (106 мг, 1,47 ммоль, 101 мкл) и пиридина (387 мг, 4,89 ммоль, 395 мкл) в диметилформамиде (6,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (937 мг, 4,89 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 33%-63%, 11,5 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (176,2 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 504,3; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (dt, J = 2,4, 7,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (br d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 6,39 - 6,25 (m, 1H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 2H), 4,63 (dt, J = 4,0, 6,4 Гц, 2H), 3,85 (quin, J = 6,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,66 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,14 (dd, J = 4,8, 8,0 Гц, 1H).

Пример 43. Синтез соединения № 49 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[965] Стадия 1. К раствору этилпропиолата (43,4 г, 442 ммоль, 43,4 мл) и N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (100 г, 421 ммоль) в дихлорметане (1,00 л) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (7,68 г, 67,4 ммоль, 4,99 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением этил-1-бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (40,0 г, выход 41%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 7,33 - 7,24 (m, 5H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 4H), 1,23 - 1,20 (m, 3H).

[966] Стадия 2. К раствору гидрида натрия (13,5 г, 337 ммоль, чистота 60%) в диметилсульфоксиде (400 мл) по частям добавляли йодид триметилсульфоксония (74,2 г, 337 ммоль) при 20 °С. В смесь по каплям добавляли этил-1-бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат (60,0 г, 259 ммоль), растворенный в диметилсульфоксиде (200 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Гасили смесь насыщенным раствором хлорида аммония (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением этил-3-бензил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-карбоксилата (32,0 г, 130 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,33 - 7,27 (m, 5H), 4,14 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,64 (d, J = 2,0 Гц, 2H),

3,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,45 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 1,93 (ddd, J = 3,6, 4,8, 8,3 Гц, 1H), 1,50 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,31 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[967] Стадия 3. К раствору этил-3-бензил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-карбоксилата (32,0 г, 130 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) по частям добавляли алюмогидрид лития (9,90 г, 261 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Гасили смесь декагидратом сульфата натрия (20,0 г) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением (3-бензил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)метанола (27,5 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,34 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 3,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,44 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 1,28 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 1,14 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 0,48 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

[968] Стадия 4. К раствору (3-бензил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)метанола (27,5 г, 135 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (59,1 г, 271 ммоль, 62,2 мл) в тетрагидрофуране (300 мл) одной порцией добавляли палладий на углероде (4,00 г, чистота 10%) в атмосфере водорода. Перемешивали смесь при 25 °С в атмосфере водорода (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) в течение 12 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-1-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (17,8 г, выход 62%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3,69 - 3,40 (m, 4H), 3,37 - 3,28 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,34 - 1,31 (m, 1H), 0,71 (dd, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 0,47 - 0,37 (m, 1H).

[969] Стадия 5. К раствору трет-бутил-1-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (19,8 г, 92,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (59,1 г, 139 ммоль, 43,1 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Гасили смесь насыщенным раствором сульфита натрия (100 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), и экстрагировали дихлорметаном (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-1-формил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (18,0 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,23 - 8,89 (m, 1H), 3,86 (br d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,21 - 1,10 (m, 1H).

[970] Стадия 6. К раствору трет-бутил-1-формил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-

карбоксилата (18,0 г, 85,2 ммоль) и карбоната калия (35,3 г, 256 ммоль) в метаноле (180 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (21,3 г, 111 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (13,0 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3,86 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,82 (br dd, J = 4,0, 7,8 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (dd, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 0,74 (t, J = 4,8 Гц, 1H).

[971] Стадия 7. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (50,0 г, 239 ммоль) в тионилхлориде (820 г, 6,89 моль, 500 мл) по каплям добавляли диметилформамид (1,75 г, 23,9 ммоль, 1,84 мл). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (54,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[972] Стадия 8. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (54,0 г, 237 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) по каплям добавляли 3-хлор-2-фторанилин (34,5 г, 237 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали этилацетатом (800 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (105 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 337,0

[973] Стадия 9. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (100 г, 297 ммоль) в диметилформамиде (500 мл) добавляли ацетат калия (140 г, 1,43 моль). Перемешивали смесь при 100 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры выливали смесь в воду (4,00 л). Из смеси в осадок выпадало желтое твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (75,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 335,0

[974] Стадия 10. К суспензии 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (30,0 г, 89,6 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли пиридин (35,3 г, 446 ммоль, 36,0 мл) и трифторметансульфоновый ангидрид (51,3 г, 182 ммоль, 30,0 мл). Перемешивали смесь при 15 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь дихлорметаном (200 мл) и водой (300 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-

7-илтрифторметансульфоната (14,0 г, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 466,9

[975] Стадия 11. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (15,5 г, 33,2 ммоль) и трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (7,23 г, 34,9 ммоль) в диметилформамиде (70,0 мл) и триэтилаmine (70,0 мл) одной порцией добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (1,92 г, 1,66 ммоль) и йодид меди (I) (1,26 г, 6,64 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-1-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (11,0 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,55 (dd, J = 4,0, 10,8 Гц, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (dd, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 1,00 (t, J = 5,2 Гц, 1H).

[976] Стадия 12. К раствору трет-бутил-1-[2-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил]этинил]-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (19,8 г, 37,8 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 M, 44 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (50 мл) при 25 °С в течение 30 минут с получением 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (15 г, выход 84%) в виде пурпурного твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 424,2

[977] Стадия 13. 7-[2-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (15 г, 31,9 ммоль, чистота 90%) разделяли хиральной СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония, ЕТОН]; В%: 45%-45%, 3,2 мин; 3200 мин) с получением 7-[2-[(1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (6,5 г, выход 41,5%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 424,2; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 9,65 - 9,36 (m, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,37 (br t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,64 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 3H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 1,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 0,07 - 0,09 (m, 2H).

[978] и 7-[2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (8,0 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 424,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (td, J = 6,8, 13,2 Гц, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 3,49 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,13 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 3H), 1,98 (br dd, J = 5,6, 7,2 Гц, 1H), 1,18 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,11 (t, J = 6,8 Гц, 2H).

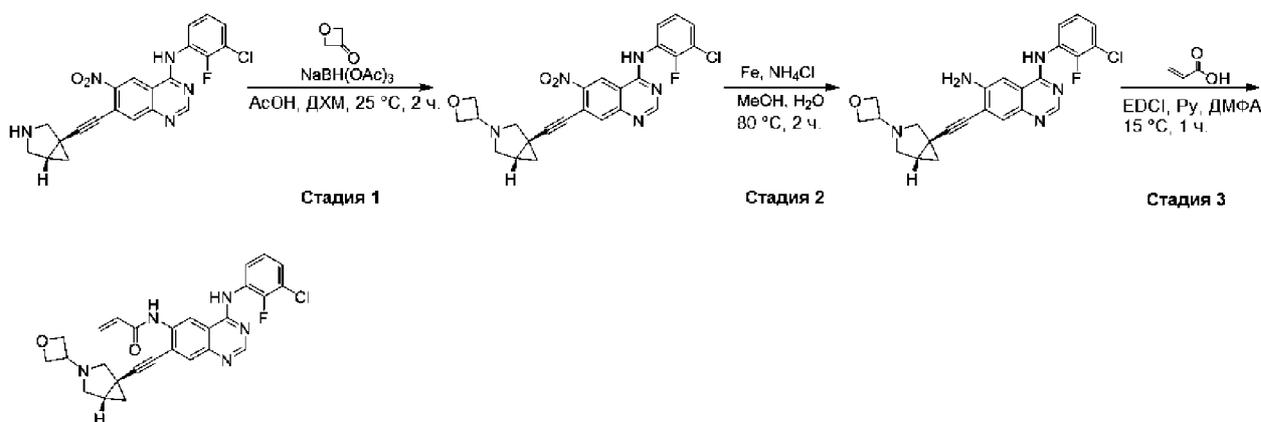
[979] Стадия 14. К раствору 7-[2-[(1S,5R)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (6,5 г, 15,34 ммоль) в трифторэтаноле (65 мл) добавляли НСНО (921 мг, 30,7 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 30 минут. Затем добавляли НСНО (1,34 г, 46 ммоль) и перемешивали смесь при 20 °С еще 30 минут. Затем добавляли NaBH₄ (580 мг, 15,3 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 30 минут, затем добавляли NaBH₄ (580 мг, 15,3 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. После завершения гасили реакцию, добавляя MeOH (200 мл), и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (6,60 г, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 438,2

[980] Стадия 15. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (6,00 г, 13,7 ммоль) в MeOH (120 мл) и H₂O (30 мл) добавляли Fe (3,80 г, 68,5 ммоль) и NH₄Cl (3,7 г, 68,5 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. После завершения фильтровали реакцию смесь через целит и промывали MeOH (20 мл x 3). Концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (4,7 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 408,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,36 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 1H).

[981] Стадия 16. К раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (3,7 г, 9,1 ммоль) и акриловой кислоты (850 мг, 11,8 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли 1-этил-3-(3-

диметиламинопропил)карбодиимид (7,0 г, 36,3 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. После завершения разбавляли реакционную смесь этилацетатом (300 мл), затем промывали водой (100 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 5%-35%, 11 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1S,5R)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (2,50 г, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 462,2; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,37 – 6,30 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,38 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,03 (dd, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H).

Пример 44. Синтез соединения № 50 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



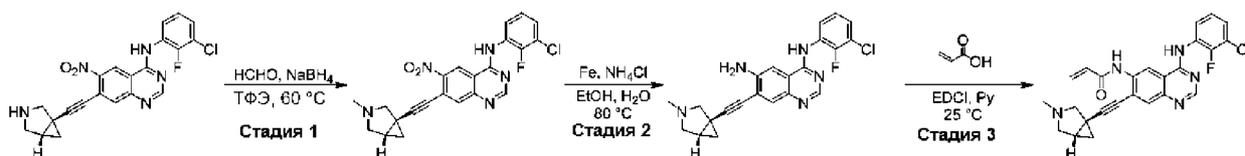
[982] Стадия 1. В смесь 7-(((1R,5S)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (1,35 г, 3,19 ммоль), оксетан-3-она (1,38 г, 19,1 ммоль) и уксусной кислоты (105 мг, 1,75 ммоль, 0,100 мл) в дихлорметане (10,0 мл) по частям добавляли триацетоксигидроборат натрия (4,05 г, 19,1 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-

амина (500 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,60 (br s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,54 (br d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,31 (br t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (dt, J = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 4,09 (q, J = 5,2 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,45 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,09 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H).

[983] Стадия 2. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-амина (500 мг, 1,04 ммоль), хлорида аммония (390 мг, 7,29 ммоль) в метаноле (8,00 мл) и воде (2,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (291 мг, 5,21 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (80,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (480 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 424,2

[984] Стадия 3. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (430 мг, 956 мкмоль), акриловой кислоты (82,6 мг, 1,15 ммоль, 78,7 мкл), пиридина (302 мг, 3,82 ммоль, 309 мкл) в диметилформамиде (4,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (733 мг, 3,82 ммоль). Перемешивали смесь при 15 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 33%-63%, 11,5 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (88,7 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 504,3; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 - 8,15 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 2H), 6,55 - 6,41 (m, 1H), 6,39 - 6,25 (m, 1H), 5,99 - 5,84 (m, 1H), 4,70 (td, J = 3,2, 6,8 Гц, 2H), 4,62 (dt, J = 4,0, 6,4 Гц, 2H), 3,83 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,00 (dd, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H), 1,64 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,12 (dd, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H).

Пример 45. Синтез соединения № 51 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



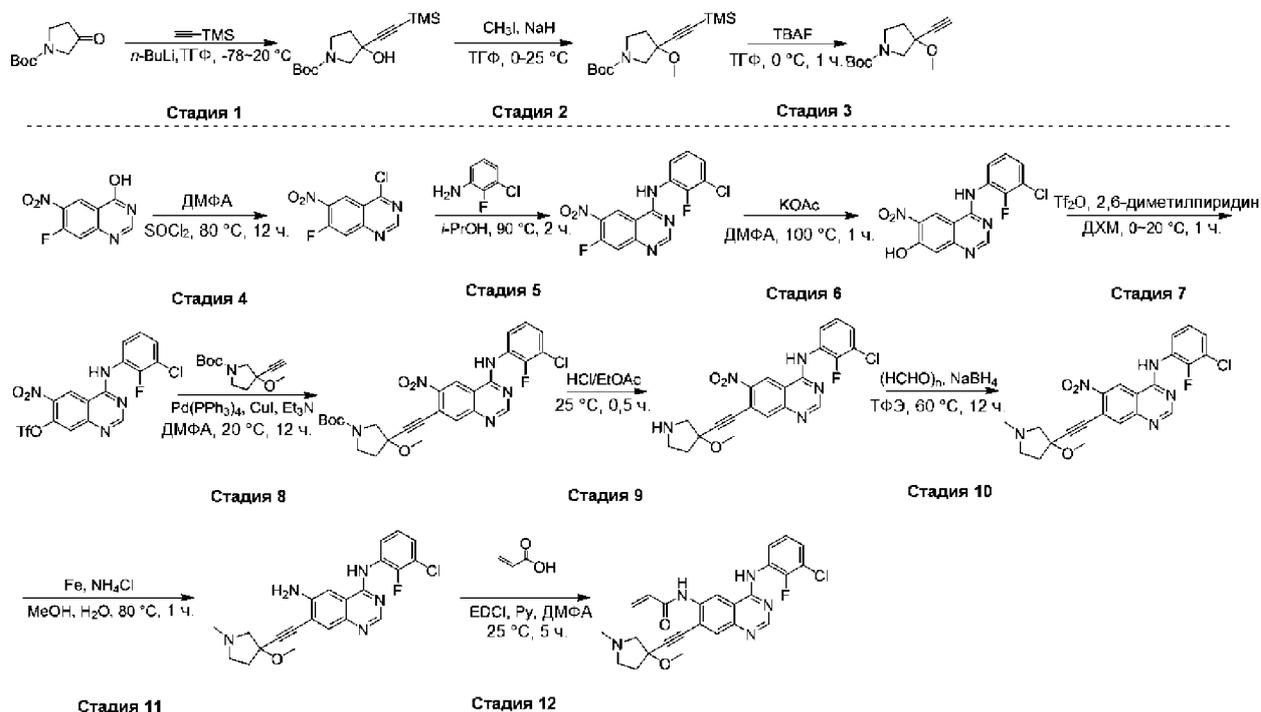
[985] Стадия 1. К раствору 7-[2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (6,60 г, 15,6 ммоль) в трифторэтаноле (65 мл) по частям добавляли HCHO (2,34 г, 77,9 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли NaBH₄ (1,18 г, 31,1 ммоль) при 60 °С и перемешивали при 60 °С в течение 13,5 часа. После завершения в смесь добавляли метанол (100 мл) и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (6,20 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 438,2

[986] Стадия 2. Раствор N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]-6-нитрохиназолин-4-амина (5,7 г, 11,2 ммоль) и Fe (3,13 г, 56 ммоль), NH₄Cl (4,79 г, 90 ммоль) в этаноле (100 мл) и H₂O (25 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Гасили смесь метанолом (50 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% трифторуксусной кислоты) с получением N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (3,20 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 408,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,97 (m, 1H), 1,35 - 1,33 (m, 1H), 1,07 - 1,05 (m, 1H).

[987] Стадия 3. Раствор N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (3,00 г, 7,36 ммоль), акриловой кислоты (689 мг, 9,56 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (5,64 г, 29,4 ммоль) в пиридине (40 мл) перемешивали при 10 °С в течение 0,5 часа и затем перемешивали при 25 °С еще 1 час. После завершения гасили реакционную смесь водой

(500 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2). Собирали органические слои и затем сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (муравьиная кислота: колонка: Phenomenex luna C₁₈ 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ацетонитрил]; В%: 5% - 35%, 11 мин) с получением первой партии продукта и другой партии продукта. Затем объединяли две партии продукта и проводили перекристаллизацию с этилацетатом (150 мл) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]проп-2-енамида (1,34 г, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. *m/z* ЭР+ [M+H]⁺ 462,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 - 8,32(m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,53 - 6,49 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 5,93 - 5,91 (m, 1H), 3,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,96 - 1,94 (m, 1H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,10 - 1,07 (m, 1H).

Пример 46. Синтез соединения № 52 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[988] Стадия 1. К раствору этинилтриметилсилана (1,59 г, 16,2 ммоль, 2,24 мл) в тетрагидрофуране (70,0 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,50 М, 6,48 мл). Перемешивали смесь при -78 °C в течение 30 минут. В реакционную смесь через капельную воронку добавляли раствор трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, 13,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) за 10 минут. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 40 минут. Гасили реакцию, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (15,0 мл), затем

экстрагировали этилацетатом (3 × 50,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент 0~4% метанол/дихлорметан при 50 мл/мин) с получением трет-бутил-3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)пирролидин-1-карбоксилата (3,70 г, выход 97%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,31 (с, 1H), 3,64 - 3,54 (м, 2H), 3,53 - 3,39 (м, 2H), 2,24 - 2,09 (м, 2H), 1,48 - 1,41 (м, 9H), 0,26 - 0,07 (м, 9H).

[989] Стадия 2. Трет-бутил-3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)пирролидин-1-карбоксилат (2,70 г, 9,53 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50,0 мл) в атмосфере азота и охлаждали до 0 °С на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (572 мг, 14,3 ммоль, чистота 60,0%) и перемешивали полученную суспензию при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли йодметан (4,06 г, 28,6 ммоль, 1,78 мл) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (50,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 50,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 0~4% метанол/дихлорметан при 30 мл/мин) с получением трет-бутил-3-метокси-3-((триметилсилил)этинил)пирролидин-1-карбоксилата (1,90 г, выход 67%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3,71 - 3,57 (м, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,24 - 2,03 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 0,17 (с, 9H).

[990] Стадия 3. К раствору трет-бутил-3-метокси-3-((триметилсилил)этинил)пирролидин-1-карбоксилата (2,18 г, 7,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,00 М, 14,7 мл). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали водой (20,0 мл) и этилацетатом (2 × 30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 0~4% метанол/дихлорметан при 30 мл/мин) с получением трет-бутил-3-этинил-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (1,30 г, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 3,62 (dd, J = 8,4, 10,4 Гц, 1H), 3,50 - 3,40 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,35 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,10 (с, 1H), 2,33 - 2,05 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

[991] Стадия 4. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (10,0 г, 47,8 ммоль) в тионилхлориде (100 мл) по каплям добавляли диметилформамид (350 мг, 4,78 ммоль, 368 мкл) в качестве катализатора. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления тионилхлорида с получением неочищенного 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (12,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, и его напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

[992] Стадия 5. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолин (12,5 г, 54,9 ммоль) в изопропанол (150 мл) добавляли 3-хлор-2-фторанилин (8,79 г, 60,4 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением желтого твердого вещества, которое растирали с этилацетатом (100 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (40,0 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (18,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[993] Стадия 6. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (18,8 г, 55,8 ммоль) в диметилформамиде (200 мл) добавляли ацетат калия (27,4 г, 279 ммоль) при 15 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток растирали с водой (20,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (50,0 мл), сушили в вакууме для удаления растворителя. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 330 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 0~4% метанол/дихлорметан при 100 мл/мин) с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (3,80 г, выход 13%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,46 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H).

[994] Стадия 7. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (2,00 г, 5,98 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (2,56 г, 23,9 ммоль, 2,78 мл) в дихлорметане (40,0 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (3,37 г, 12,0 ммоль, 1,97 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин) с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (590 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 9,51 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,46

(br t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (dt, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H).

[995] Стадия 8. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (590 мг, 1,26 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (313 мг, 1,39 ммоль), йодида меди (48,2 мг, 253 мкмоль) и триэтиламина (4,28 г, 42,4 ммоль, 5,89 мл) в диметилформамиде (5,00 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (146 мг, 126 мкмоль). Дегазировали смесь и 3 раза продували азотом, и затем перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. После завершения концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (480 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 3,87 - 3,56 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (br s, 1H), 2,46 - 2,23 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[996] Стадия 9. К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилата (480 мг, 886 мкмоль) в растворе хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 5,00 мл) перемешивали при 15 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта в форме гидрохлорида, который высвобождали насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл). Органический слой промывали водой (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метоксипирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

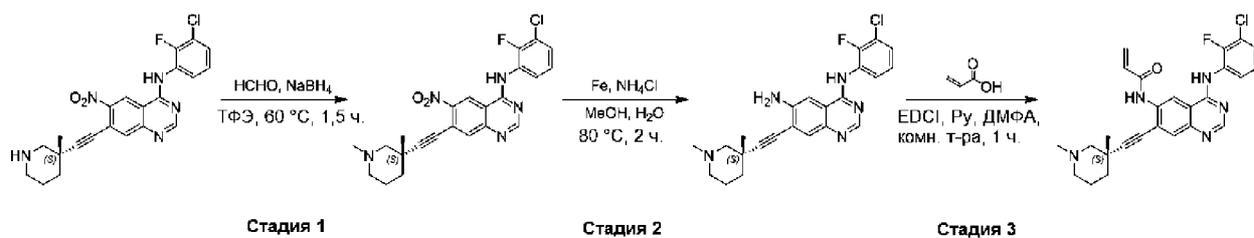
[997] Стадия 10. К раствору параформальдегида (125 мг, 4,18 ммоль) и N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метоксипирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (400 мг, 836 мкмоль) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) добавляли боргидрид натрия (63,3 мг, 1,67 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия (20,0 мл) и водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-

нитрохиназолин-4-амина (400 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

[998] Стадия 11. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (400 мг, 877 мкмоль) и хлорида аммония (530 мг, 9,92 ммоль) в метаноле (5,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли порошкообразное железо (429 мг, 7,68 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь насыщенным раствором карбоната натрия (10,0 мл) и водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (330 мг, выход 88%) в виде коричневого твердого вещества.

[999] Стадия 12. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (310 мг, 728 мкмоль) и пиридина (230 мг, 2,91 ммоль, 235 мкл) в диметилформамиде (4,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (279 мг, 1,46 ммоль) и акриловую кислоту (78,7 мг, 1,09 ммоль, 74,9 мкл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 5 часов. После завершения концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 100*30 мм*3 мкм; вода (0,04% гидроксида аммония +10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил; В: 38%~68%) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-35%, 10 мин). Концентрировали элюент для удаления органического растворителя и лиофилизировали остаточный водный раствор с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метокси-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (5,42 мг, выход 2%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 480,0; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,67 (s, 1H), 8,50 (br s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (br t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,44 (br t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,25 (dt, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,67 - 6,56 (m, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H), 5,92 (dd, J = 2,0, 10,0 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57 - 2,49 (m, 2H).

Пример 47. Синтез соединения № 53 ((S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



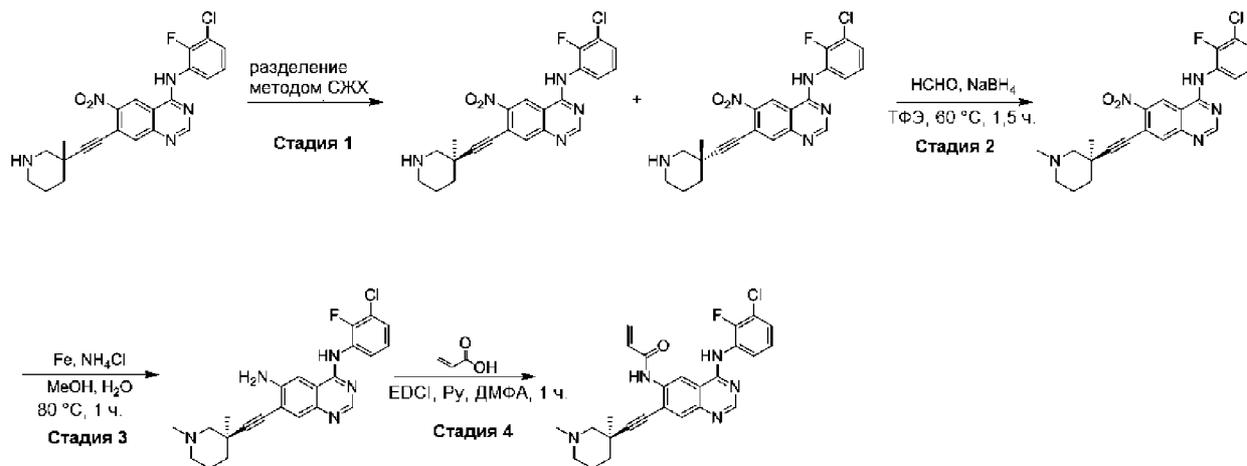
[1000] Стадия 1. К раствору (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (650 мг, 1,48 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (6,00 мл) по частям добавляли параформальдегид (222 мг, 7,39 ммоль, 204 мкл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (112 мг, 2,96 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Гасили смесь метанолом (50,0 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (720 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,82 - 10,51 (m, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,56 (br s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (dt, J = 4,4, 7,6 Гц, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,31 (s, 3H).

[1001] Стадия 2. К раствору (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (720 мг, 1,59 ммоль), хлорида аммония (594 мг, 11,1 ммоль) в метаноле (8,00 мл) и воде (2,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (443 мг, 7,93 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (80,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (550 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 424,2

[1002] Стадия 3. К раствору (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (500 мг, 1,18 ммоль), акриловой кислоты (93,5 мг, 1,30 ммоль, 89,0 мкл), пиридина (373 мг, 4,72 ммоль, 381 мкл) в диметилформамиде (3,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (904 мг, 4,72 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой

промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 45%-75%, 11,5 мин) с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 16%-36%, 9 мин) и лиофилизировали с получением (S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (102,46 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 478,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,72 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (br d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,11 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,54 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 5,85 - 5,79 (m, 1H), 3,25 (br d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,18 (br d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 3H), 2,03 (br d, J = 14,8 Гц, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,39 - 1,30 (m, 1H).

Пример 48. Синтез соединения № 54 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1003] Стадия 1. N-(3-Хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,70 г, 3,86 ммоль) разделяли методом СЖХ разделения (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония в метаноле]) и дополнительно разделяли методом СЖХ разделения (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония IPA]; В%: 30%-30%, 7,5 мин; 160 мин) с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (800 мг, выход 47%, э.и. 94%) в виде желтого твердого вещества и (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (700 мг, выход 41%, э.и. 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 10,81 (br s, 1H),

9,65 - 9,32 (m, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 3,36 (br s, 1H), 3,22 (br d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,98 (br d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,83 (br t, J = 11,2 Гц, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,82 (br d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

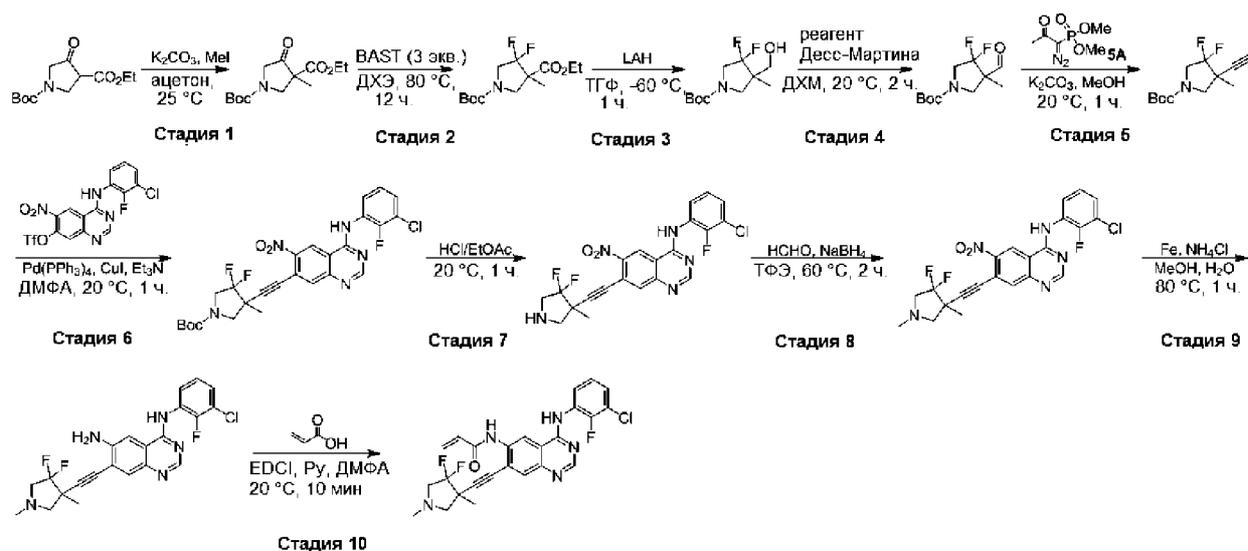
[1004] Стадия 2. К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (800 мг, 1,82 ммоль) в трифторэтанол (10,0 мл) по частям добавляли параформальдегид (273 мг, 9,09 ммоль, 251 мкл). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (138 мг, 3,64 ммоль) при 60 °С и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (20,0 мл) и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (770 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 454,0.

[1005] Стадия 3. К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (770 мг, 1,70 ммоль) и хлорида аммония (454 мг, 8,48 ммоль) в метаноле (20,0 мл) и воде (5,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (474 мг, 8,48 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (30,0 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,57 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,62 (br d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 5,96 (br s, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,80 (br d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,61 (br d, J = 9,6 Гц, 2H), 1,29 (s, 3H).

[1006] Стадия 4. К раствору (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (600 мг, 1,42 ммоль), акриловой кислоты (112 мг, 1,56 ммоль, 107 мкл) и пиридина (448 мг, 5,66 ммоль, 457 мкл) в диметилформамиде (5,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,09 г, 5,66 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (40,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл) и сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 48%-78%, 11,5 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 7%-37%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (89,95 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 478,1; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,56 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,63 - 6,49 (m, 2H), 5,87 - 5,81 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,18 - 1,97 (m, 4H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,40 - 1,29 (m, 1H).

Пример 49. Синтез соединения № 55 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1007] Стадия 1. К раствору 1-трет-бутил-3-этил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (20,0 г, 77,7 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли карбонат калия (32,0 г, 231 ммоль) и метилйодид (31,9 г, 225 ммоль, 14,0 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 4 часов. Разбавляли смесь водой / этилацетатом (1 л / 1 л). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением 1-трет-бутил-3-этил-3-метил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (19,7 г, выход 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[1008] Стадия 2. В раствор 1-трет-бутил-3-этил 3-метил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,00 г, 7,37 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40,0 мл) добавляли трифторид

бис(2-метоксиэтил)аминосеры (2,42 г, 10,9 ммоль, 2,40 мл). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 12 часов. В смесь по каплям добавляли бикарбонат натрия (10%, 100 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = 20/1) с получением 1-трет-бутил-3-этил-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (530 мг, выход 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,95 (br t, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,46 (br dd, J = 11,2, 17,9 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,34 - 1,29 (m, 3H).

[1009] Стадия 3. К раствору 1-трет-бутил-3-этил-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (450 мг, 1,53 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли алюмогидрид лития (80,0 мг, 2,11 ммоль) при -60 °С. Перемешивали смесь при -60 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли декагидрат сульфата натрия (100 мг) при -60 °С. Перемешивали смесь при указанной температуре в течение 10 минут. Затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 3,78 - 3,66 (m, 4H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,22 (д, J = 2,0 Гц, 3H).

[1010] Стадия 4. К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 1,39 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (1,18 г, 2,79 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-формил-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (310 мг, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ = 9,71 (s, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,89 - 3,68 (m, 2H), 3,31 (br dd, J = 12,0, 16,0 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

[1011] Стадия 5. К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-формил-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (310 мг, 1,24 ммоль) в метаноле (10,0 мл) добавляли карбонат калия (520 мг, 3,76 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (360 мг, 1,87 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = 30/1) с получением трет-бутил-3-этинил-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (180 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ = 3,90 - 3,63 (m, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 2,32 (d, J = 1,6 Гц,

1H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (d, J = 1,6 Гц, 3H).

[1012] Стадия 6. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (300 мг, 643 мкмоль) в диметилформамиде (3,00 мл) и триэтилаmine (2,18 г, 21,6 ммоль, 3,00 мл) добавляли трет-бутил-3-этинил-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилат (160 мг, 652 мкмоль), йодид меди (I) (25,0 мг, 131 мкмоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (75,0 мг, 64,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, выход 83%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,69 (br s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (br t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 3,56 (br d, J = 5,2 Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

[1013] Стадия 7. В раствор трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4,4-дифтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 534 мкмоль) в этилацетате (10,0 мл) добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4 М, 2,00 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (260 мг, неочищенный, хлороводород) в виде желтого твердого вещества.

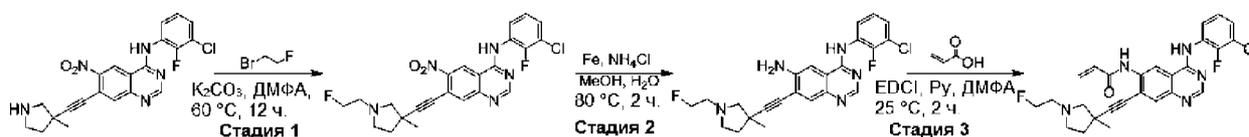
[1014] Стадия 8. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (260 мг, 521 мкмоль, хлороводород) в трифторэтанол (10,0 мл) добавляли параформальдегид (60,0 мг, 2,00 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Затем добавляли боргидрид натрия (40,0 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С еще 1 час. После охлаждения до 20 °С гасили смесь метанолом (2,00 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (250 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 476,0

[1015] Стадия 9. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (250 мг, 525 мкмоль) в метаноле (10,0 мл) и воде (2,00 мл) добавляли порошкообразное железо (150 мг, 2,69 ммоль) и хлорид аммония (230 мг, 4,30 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении. Очищали

остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (160 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 446,0

[1016] Стадия 10. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (160 мг, 358 мкмоль) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли пиридин (157 мг, 1,98 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (240 мг, 1,25 ммоль) и акриловую кислоту (80,0 мг, 1,11 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 10 минут. Фильтровали смесь с получением раствора. Очищали раствор препаративной ВЭЖХ (колонок: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-45%, 10 мин). Дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением неочищенного продукта. Дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 26%-46%, 9 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((4,4-дифтор-1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-хиназолин-6-ил)акриламида (4,10 мг, выход 2%, формиат) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 500,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,16 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (br dd, J = 5,6, 7,2 Гц, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 10,0, 17,2 Гц, 1H), 6,40 - 6,28 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 1,6, 10,0 Гц, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 3H), 2,84 (dd, J = 1,2, 9,2 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, J = 3,6 Гц, 3H).

Пример 50. Синтез соединения № 56 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1017] Стадия 1. К смеси (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (400 мг, 865 мкмоль), карбоната калия (478 мг, 3,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4,00 мл) добавляли 1-бром-2-фторэтан (165 мг, 1,30 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Выливали смесь в воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным

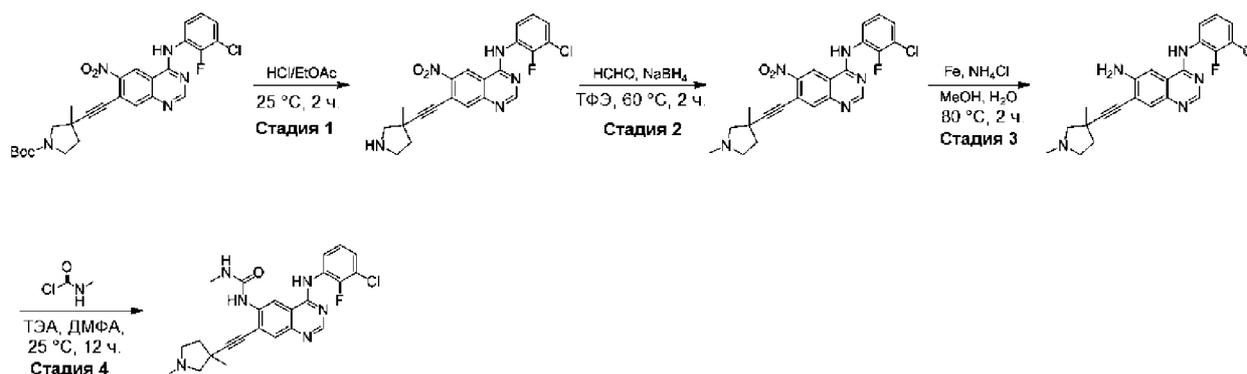
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (300 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,31 (br d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 4,66 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,55 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,05 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 1,96 (td, J = 7,2, 12,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H).

[1018] Стадия 2. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (300 мг, 635 мкмоль), порошкообразного железа (177 мг, 3,18 ммоль) и хлорида аммония (170 мг, 3,18 ммоль) в метаноле (5,00 мл) и воде (3,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20,0 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20,0 мл) и насыщенным соевым раствором (15,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (210 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 442,2

[1019] Стадия 3. К смеси N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (150 мг, 339 мкмоль), акриловой кислоты (29,4 мг, 407 мкмоль) и пиридина (107 мг, 1,36 ммоль) в диметилформамиде (3,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (260 мг, 1,36 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов и затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 37%-67%, 9 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-(2-фторэтил)-3-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (25,4 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 496,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,40 (dt, J = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 1H), 5,90 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,69 (br t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,57 (br t, J = 4,8 Гц, 1H), 3,20 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,80 (br d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,69 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

Пример 51. Синтез соединения № 57 (1-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-

диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-3-метилмочевины)



Стадия 1. К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (430 мг, 817 мкмоль) в этилацетате (2,00 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (2,00 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (340 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 426,1

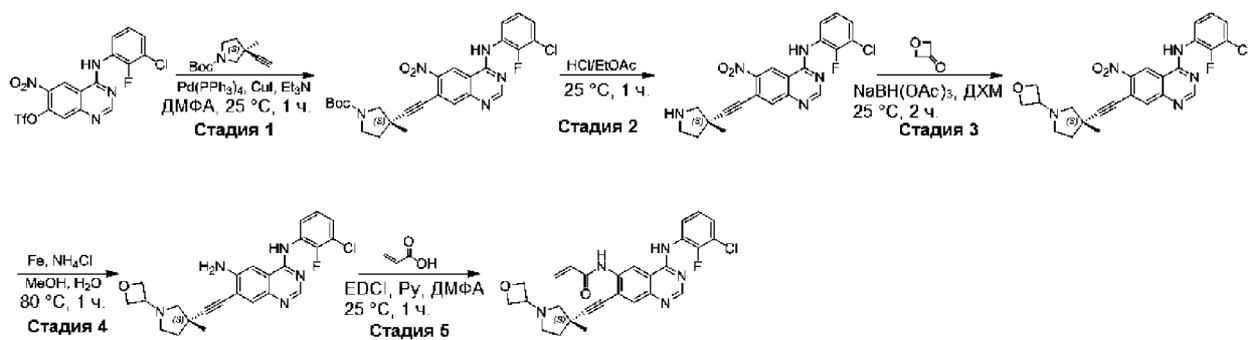
[1020] Стадия 2. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (290 мг, 681 мкмоль) и формальдегида (102 мг, 3,41 ммоль, 93,8 мкл) в тетрафторэтилене (3,00 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (51,5 мг, 1,36 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1,5 часа. Гасили смесь метанолом (10,0 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. В смесь добавляли этилацетат (20,0 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20,0 мл). Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным солевым раствором ($2 \times 20,0$ мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (360 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 440,0

[1021] Стадия 3. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (360 мг, 818 мкмоль), порошкообразного железа (228 мг, 4,09 ммоль) и хлорида аммония (218 мг, 4,09 ммоль) в метаноле (5,00 мл) и воде (1,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли метанол (50,0 мл) и фильтровали, концентрировали фильтрат на ротационном испарителе. Добавляли этилацетат (40,0 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (40,0 мл) и отделяли органические слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом ($2 \times 20,0$ мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором ($2 \times 20,0$ мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением

N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (300 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 410,1

[1022] Стадия 4. К раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (220 мг, 536 мкмоль) в диметилформамиде (2,00 мл) и триэтилаmine (162 мг, 1,61 ммоль, 224 мкл) добавляли хлорангидрид метилкарбаминовой кислоты (151 мг, 1,61 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 32%-62%, 10 мин) с получением 1-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)-хиназолин-6-ил)-3-метилмочевины (34,57 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 467,4; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,96 - 8,89 (m, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 3,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,94 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,30 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

Пример 52. Синтез соединения № 58 ((S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



Стадия 1. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,82 г, 3,91 ммоль), (S)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 4,30 ммоль) и триэтилаmine (2,65 г, 26,2 ммоль, 3,65 мл) в диметилформамиде (2,00 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (451 мг, 390 мкмоль) и йодид меди (I) (148 мг, 781 мкмоль) в атмосфере азота, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (120 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 2/1) с получением (S)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 526,1

[1023] Стадия 2. К раствору (S)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, 2,85 ммоль) в этилацетате (10,0 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 15,0 мл) при 25 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (30,0 мл) при 25 °С в течение 30 минут с получением (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,30 г, выход 98%, HCl) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,94 - 9,78 (m, 1H), 9,67 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (br t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 3H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,00 (td, J = 8,0, 12,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 3H). m/z ES+ $[M+H]^+$ 426,0

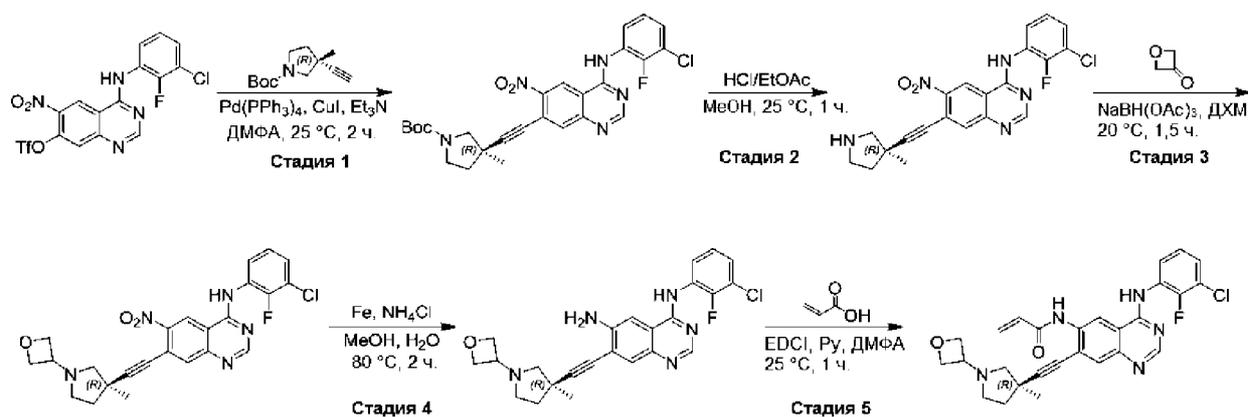
[1024] Стадия 3. Смесь (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,00 г, 2,35 ммоль) и оксетан-3-она (846 мг, 11,7 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (995 мг, 4,70 ммоль), перемешивали смесь при 25 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, выход 40%, муравьиная кислота) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,87 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 4H), 4,15 - 3,95 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 2,35 (ddd, J = 3,6, 6,8, 12,8 Гц, 1H), 2,02 (td, J = 8,4, 12,8 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H). m/z ES+ $[M+H]^+$ 482,1

[1025] Стадия 4. Смесь (S)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, 947 мкмоль, муравьиная кислота), порошкообразного железа (158 мг, 2,84 ммоль) и хлорида аммония (253 мг, 4,74 ммоль) в метаноле (5,00 мл) и воде (2,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа.

Фильтровали реакционную смесь с получением фильтрата, концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток выливали в воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (400 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 452,2

[1026] Стадия 5. К раствору (S)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (350 мг, 774 мкмоль), акриловой кислоты (61,4 мг, 852 мкмоль, 58,5 мкл) и пиридина (306 мг, 3,87 ммоль, 312 мкл) в диметилформамиде (4,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (594 мг, 3,10 ммоль) при 25 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (90,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 40%-60%, 10 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-35%, 10 мин) с получением (S)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (99,6 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 506,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,26 - 10,00 (m, 1H), 9,81 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 10,0, 16,9 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 1,2, 17,2 Гц, 1H), 5,86 (dd, J = 1,2, 10,0 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,48 (dt, J = 1,2, 5,6 Гц, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 2,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,25 (ddd, J = 5,6, 7,2, 12,8 Гц, 1H), 1,87 (td, J = 7,2, 12,4 Гц, 1H), 1,45 (s, 3H).

Пример 53. Синтез соединения № 59 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1027] Стадия 1. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (3,30 г, 7,07 ммоль), (R)-трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,48 г, 7,07 ммоль) в диметилформамиде (10,0 мл) и триэтилаmine (10,0 мл) одной порцией добавляли йодид меди (269 мг, 1,41 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (817 мг, 707 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (60,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (3,00 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,09 (s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,34 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 3,6, 7,1 Гц, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,29 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,47 (br d, J = 4,0 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H).

[1028] Стадия 2. К раствору (R)-трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (3,50 г, 6,65 ммоль) в метаноле (20,0 мл) по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 5,00 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (2,90 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,86 (br d, J = 4,0 Гц, 1H), 9,74 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (td, J = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,08 (td, J = 8,0, 12,8 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H).

[1029] Стадия 3. К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-

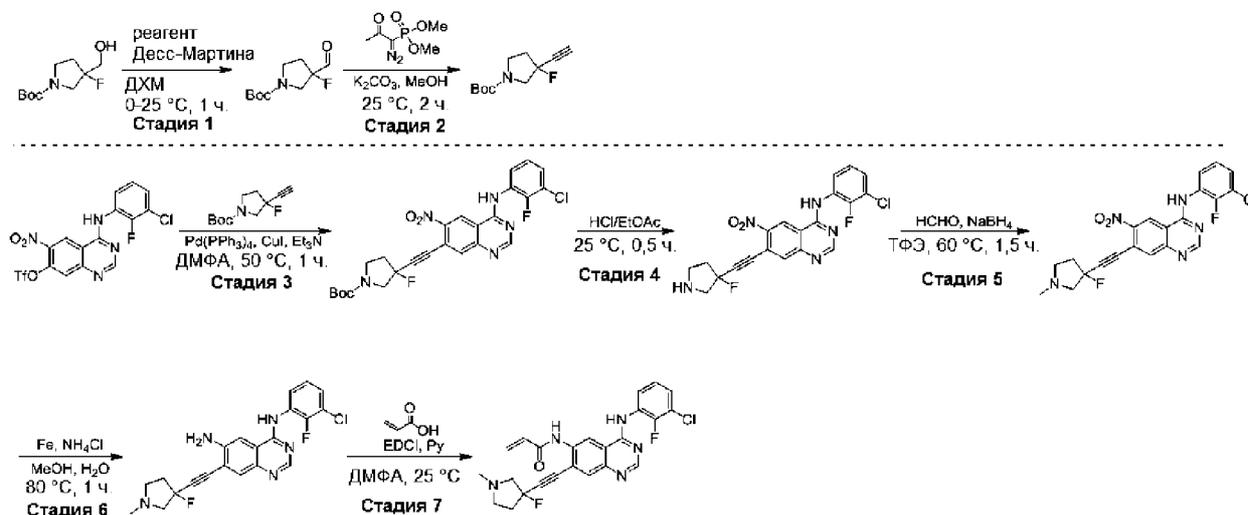
ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (1,20 г, 2,82 ммоль) в дихлорметане (12,0 мл) одной порцией добавляли оксетан-3-он (1,02 г, 14,1 ммоль) в течение 0,5 часа. Затем в смесь добавляли триацетоксигидроборат натрия (1,19 г, 5,64 ммоль) и перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (60,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиной кислоты) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300 мг, выход 21%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,78 - 10,53 (m, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,14 (m, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,48 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,83 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 3H), 2,23 (ddd, J = 5,2, 7,6, 12,4 Гц, 1H), 1,89 (td, J = 7,2, 12,4 Гц, 1H), 1,45 (s, 3H).

[1030] Стадия 4. К раствору (R)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин^f (300 мг, 623 мкмоль), хлорида аммония (167 мг, 3,11 ммоль) в метаноле (8,00 мл) и воде (4,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (139 мг, 2,49 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (80,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (270 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,83 - 9,38 (m, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (br s, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,64 (br s, 2H), 4,58 (br t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 2H), 3,70 (td, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 2,88 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,57 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,46 (s, 3H).

[1031] Стадия 5. К раствору (R)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (240 мг, 531 мкмоль), акриловой кислоты (45,9 мг, 637 мкмоль, 43,7 мкл), пиридина (210 мг, 2,66 ммоль, 214 мкл) в диметилформамиде (2,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (407 мг, 2,12 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (40,0 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 31%-61%, 9 мин) с получением остатка, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 8%-38%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-хиназолин-6-ил)акриламида (46,28 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 506,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,21 - 9,97 (m, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,77 - 8,60 (m, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,36 - 7,17 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 10,2, 17,2 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 3,68 (br t, J = 6,0 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).

Пример 54. Синтез соединения № 60 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1032] Стадия 1. К раствору трет-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 9,12 ммоль) в дихлорметане (25,0 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (5,80 г, 13,7 ммоль, 4,24 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-3-фтор-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, неочищенный) в виде бесцветного

маслянистого вещества.

[1033] Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-фтор-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, 11,5 ммоль) и карбоната калия (4,77 г, 34,5 ммоль) в метаноле (15,0 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (2,87 г, 15,0 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (980 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 3,97 - 3,79 (m, 1H), 3,73 - 3,44 (m, 3H), 2,78 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,45 (tddd, J = 1,6, 6,8, 13,6, 15,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,13 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

[1034] Стадия 3. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,90 г, 4,07 ммоль) и трет-бутил-3-этинил-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (955 мг, 4,48 ммоль) в триэтилаmine (5,00 мл) и диметилформамиде (5,00 мл) одной порцией добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (470 мг, 407 мкмоль) и йодид меди (I) (77,5 мг, 407 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 50 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = до 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (900 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,03 - 10,47 (m, 1H), 9,49 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[1035] Стадия 4. Раствор трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 1,70 ммоль) в смеси хлористоводородной кислоты и этилацетата (4 М, 5,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фторпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,0

[1036] Стадия 5. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фторпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (800 мг, 1,86 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (5,00 мл) одной порцией добавляли параформальдегид (279 мг, 9,31 ммоль, 256 мкл). Перемешивали смесь

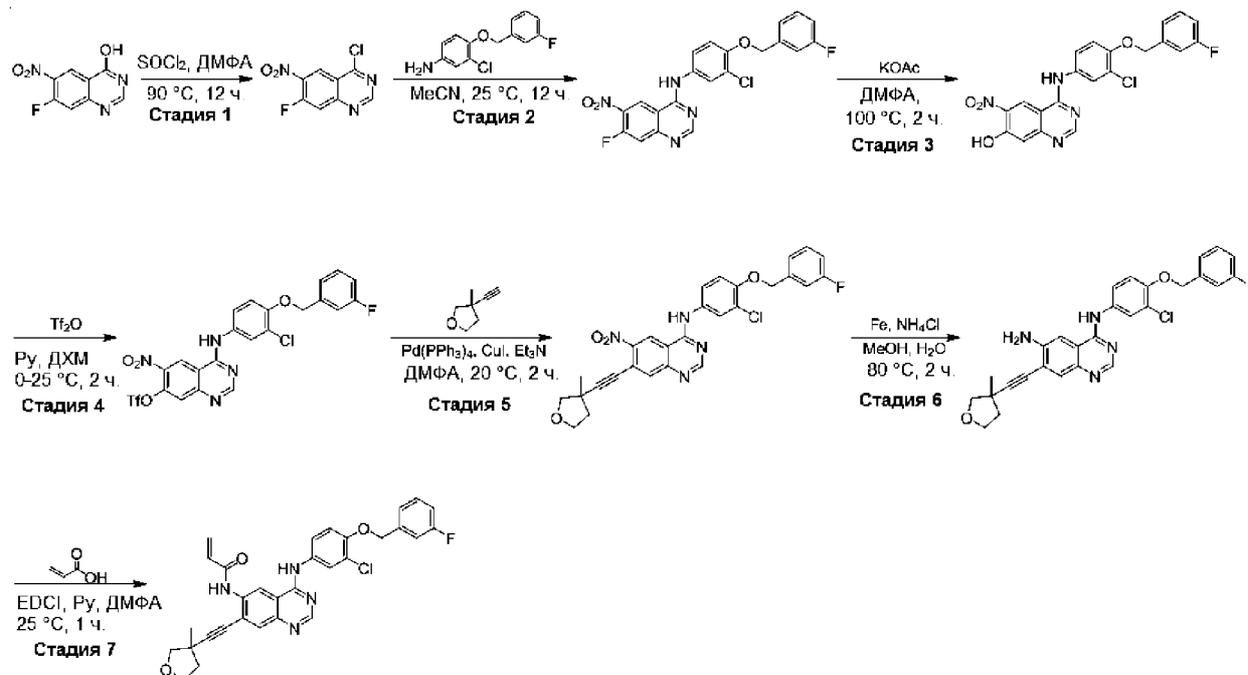
при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (141 мг, 3,72 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли метанол (10 мл) и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 444,0

[1037] Стадия 6. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (800 мг, 1,80 ммоль) в метаноле (12,0 мл) и воде (3,00 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (503 мг, 9,01 ммоль) и хлорид аммония (482 мг, 9,01 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (30 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 2%-32%, 11 мин) и лиофилизировали с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (120 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,31 (dt, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 1H), 4,07 - 3,83 (m, 2H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 2H).

[1038] Стадия 7. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 242 мкмоль), акриловой кислоты (26,1 мг, 362 мкмоль, 24,9 мкл) и пиридина (76,5 мг, 967 мкмоль, 78,0 мкл) в диметилформамиде (2,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (185 мг, 967 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Фильтровали смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 12%-32%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (40,07 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 468,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,29 - 10,01 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,59 - 8,39 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,51 (br

s, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 10,4, 17,2 Гц, 1H), 6,35 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,87 (dd, J = 1,6, 10,4 Гц, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Пример 55. Синтез соединения № 61 (N-(4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1039] Стадия 1. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5,00 г, 23,9 ммоль) в тионилхлориде (30 мл) по каплям добавляли диметилформамид (190 мг, 2,60 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,40 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

[1040] Стадия 2. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,40 г, 23,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по частям добавляли 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анилин (5,97 г, 23,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (12,3 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 443,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,99 - 11,47 (m, 1H), 9,85 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,48 (dt, J = 6,1, 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,29 (s, 2H).

[1041] Стадия 3. К раствору N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (12,3 г, 27,8 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) по частям добавляли ацетат калия (13,6 г, 139 ммоль). Перемешивали смесь при 100 °С в течение 2

часов. В смесь добавляли воду (500 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (13,0 г, неочищенный) в виде красного твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 441,0; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,58 - 8,32 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 5,24 (s, 2H).

[1042] Стадия 4. К раствору 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (2,00 г, 4,54 ммоль), пиридина (1,79 г, 22,7 ммоль) в дихлорметане (30 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,56 г, 9,07 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси) phenyl)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (650 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 4H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 5,27 (s, 2H).

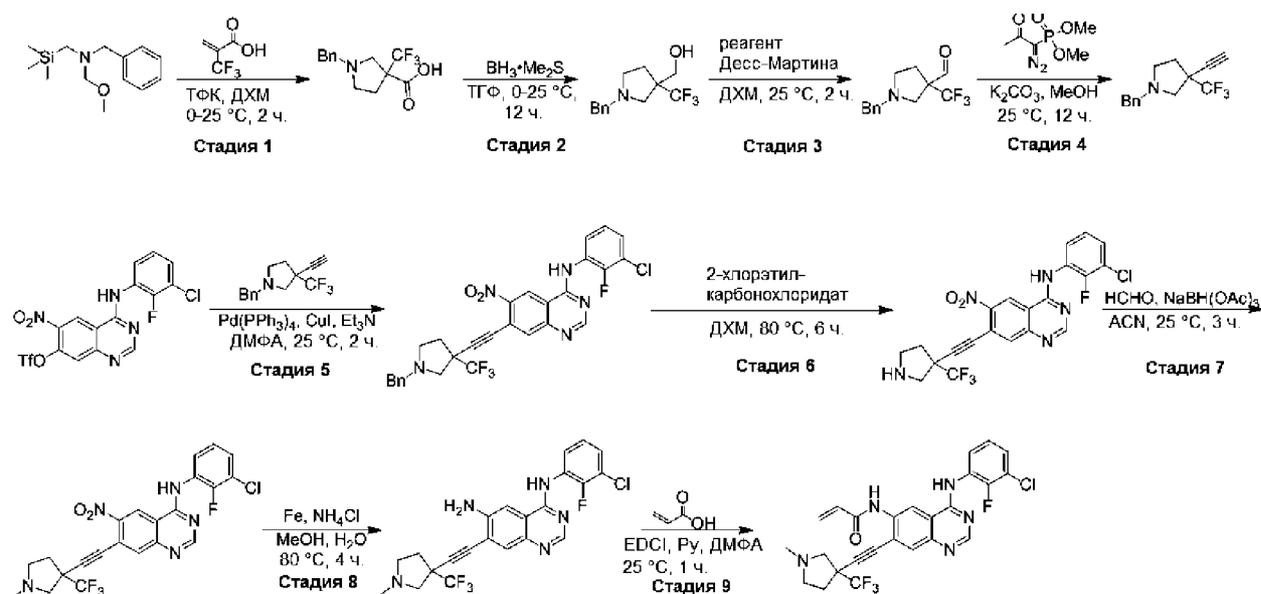
[1043] Стадия 5. К раствору 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (600 мг, 1,05 ммоль), 3-этинил-3-метилтетрагидрофурана (138 мг, 1,26 ммоль) в диметилформамиде (9,00 мл) и триэтиламине (9,00 мл) одной порцией добавляли йодидмеди (39,9 мг, 209 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (121 мг, 105 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (290 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 2,6, 9,0 Гц, 1H), 7,47 (dt, J = 6,0, 8,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,18 (dt, J = 2,3, 8,6 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,11 (q, J = 4,9 Гц, 2H), 3,94 - 3,88 (m, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,00 (td, J = 7,3, 12,2 Гц, 1H), 1,43 (s, 3H).

[1044] Стадия 6. К раствору N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (280 мг, 525 мкмоль), хлорида аммония (197 мг, 3,68 ммоль) в метаноле (4,00 мл) и воде (1,00 мл) по частям

добавляли порошкообразное железо (147 мг, 2,63 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (250 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 503,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 8,9 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (br t, J = 2,9 Гц, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,18 (dt, J = 2,3, 8,7 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,61 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).

[1045] Стадия 7. К смеси N⁴-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (220 мг, 437 мкмоль), акриловой кислоты (37,8 мг, 525 мкмоль) и пиридина (138 мг, 1,75 ммоль) в диметилформамиде (2,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (335 мг, 1,75 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 58%-78%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-хиназолин-6-ил)акриламида (88,5 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 557,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,47 (dt, J = 6,1, 8,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18 (dt, J = 1,9, 8,6 Гц, 1H), 6,58 (br dd, J = 10,2, 17,1 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 1,8, 17,1 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 1,8, 10,2 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 3,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 1,96 (td, J = 7,3, 12,2 Гц, 1H), 1,41 (s, 3H).

Пример 56. Синтез соединения № 62 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1046] Стадия 1. К раствору 2-(трифторметил)акриловой кислоты (6,00 г, 42,8 ммоль) в дихлорметане (100 мл) медленно добавляли N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамин (10,0 г, 42,1 ммоль) и трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (11,5 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 274,0;

[1047] Стадия 2. К раствору 1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (5,50 г, 20,1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10,0 М в тетрагидрофуране, 4,08 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (50 мл). Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 4/1, до смеси этилацетат/метанол = 4/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)метанола (2,67 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 260,1;

[1048] Стадия 3. К раствору (1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)метанола (2,67 г, 10,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (6,68 г, 15,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбальдегида (2,60 г,

неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[1049] Стадия 4. К раствору 1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбальдегида (2,60 г, 10,1 ммоль) в метаноле (30,0 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (2,90 г, 15,1 ммоль) и карбонат калия (4,20 г, 30,3 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-3-этинил-3-(трифторметил)пирролидина (1,05 г, выход 41%) в виде бесцветного маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 254,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,36 - 7,24 (m, 5H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 2,90 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,81 - 2,76 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,50 (m, 1H), 2,25 (td, J = 6,8, 13,2 Гц, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H).

[1050] Стадия 5. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,80 г, 3,86 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли 1-бензил-3-этинил-3-(трифторметил)пирролидин (950 мг, 3,75 ммоль), триэтиламин (7,27 г, 71,8 ммоль), йодид меди (I) (150 мг, 787 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (45,0 мг, 38,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Очищали смесь колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-((1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,67 г, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 570,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,69 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 5H), 7,29 (br dd, J = 4,8, 8,2 Гц, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,42 - 2,35 (m, 2H).

[1051] Стадия 6. К раствору 7-((1-бензил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,30 г, 2,28 ммоль) в дихлорметане (6,0 мл) добавляли 2-хлорэтилкарбонхлоридат (8,34 г, 58,3 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 6 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. В остаток добавляли метанол (20 мл) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты). Концентрировали требуемую фракцию и лиофилизировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол = от 1/0 до 20/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали с

получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-((3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4-амин (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 480,1;

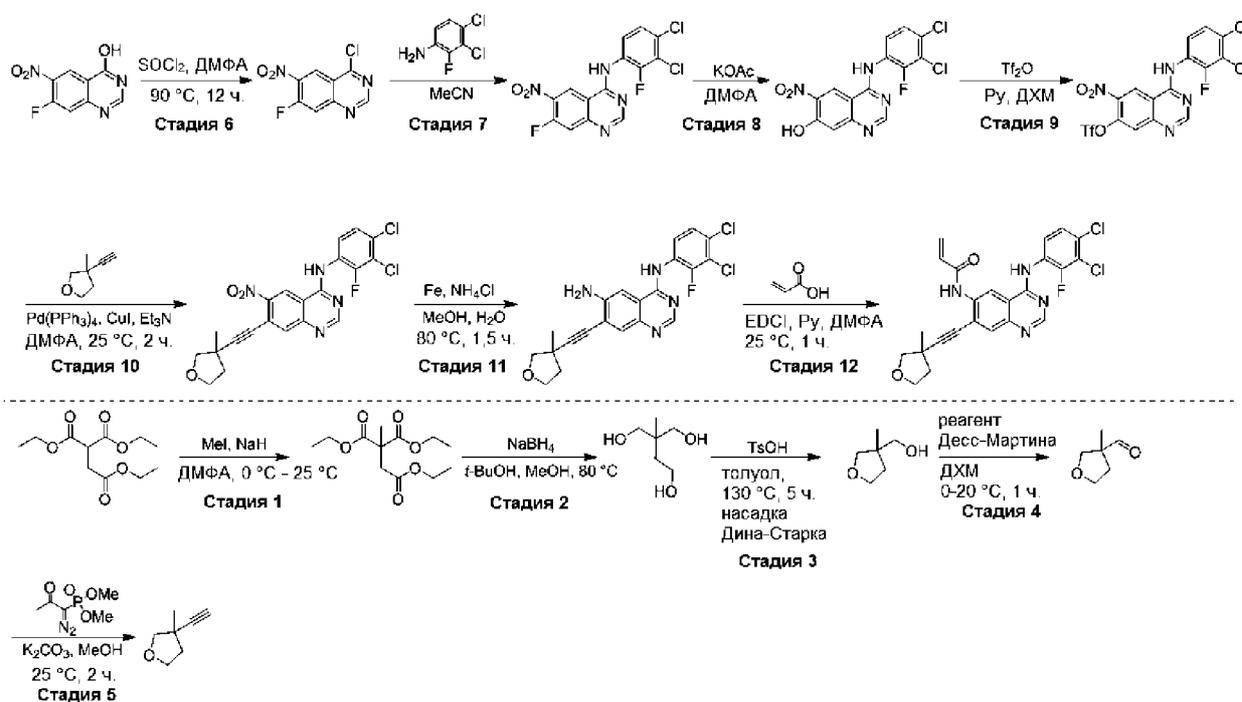
[1052] Стадия 7. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-((3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4-амин (700 мг, 1,46 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (800 мг, 3,77 ммоль) и параформальдегид (900 мг, 28,1 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 3 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1). Требуемую фракцию собирали и концентрировали с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (360 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 494,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 - 10,58 (m, 1H), 9,54 - 9,38 (m, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,55 (br dd, J = 5,7, 7,2 Гц, 2H), 7,32 (br s, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 3H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,36 (br d, J = 6,5 Гц, 2H).

[1053] Стадия 8. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (360 мг, 729 мкмоль) в метаноле (20 мл) и воде (3,0 мл) добавляли порошкообразное железо (400 мг, 7,16 ммоль) и хлорид аммония (600 мг, 11,2 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 4 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-40%, 8 мин). Требуемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (150 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 464,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,79 - 9,47 (m, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,53 (br d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,26 (br t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,64 (br s, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

[1054] Стадия 9. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (120 мг, 258 мкмоль) в диметилформамиде (2,0 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (72,0 мг, 375 мкмоль), пиридин (70,5 мг, 892 мкмоль) и акриловую кислоту (20,0 мг, 277 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь с получением раствора. Полученный раствор очищали препаративной

ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 12%-42%, 10 мин). Требуемую фракцию концентрировали и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-метил-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (49,1 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 518,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (br t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,30 (br t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,59 - 6,50 (m, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,7, 17,1$ Гц, 1H), 5,86 (dd, $J = 1,6, 10,2$ Гц, 1H), 3,07 (br s, 2H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (br s, 3H), 2,37 - 2,34 (m, 2H).

Пример 57. Синтез соединения № 63 (N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1055] Стадия 1. К раствору триэтилэтан-1,1,2-трикарбоксилата (40,0 г, 162 ммоль) в диметилформамиде (300 мл) по частям добавляли гидрид натрия (9,10 г, 227 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем в смесь по каплям добавляли йодметан (30,0 г, 211 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Гасили смесь насыщенным раствором хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением триэтилпропан-1,2,2-трикарбоксилата (45,0 г, неочищенный) в виде

бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,18 - 4,10 (м, 6H), 2,87 - 2,85 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,20 - 1,17 (м, 9H).

[1056] Стадия 2. В кипящий с обратным холодильником раствор триэтилпропан-1,2,2-трикарбоксилата (40,0 г, 154 ммоль) и боргидрида натрия (15,4 г, 407 ммоль) в трет-бутиловом спирте (400 мл) по каплям добавляли метанол (30,0 мл) в течение 0,5 часа. Раствор кипятили при 90 °С еще 0,5 часа и оставляли остывать. Осторожно добавляли 5 М раствор хлористоводородной кислоты для нейтрализации раствора, который затем фильтровали. Остаток промывали этанолом (3 × 100 мл) и фильтровали. Выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 2-(гидроксиметил)-2-метилбутан-1,4-диола (10,0 г, выход 49%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,47 - 4,43 (м, 1H), 4,39 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,46 (dt, $J = 4,9, 7,1$ Гц, 2H), 3,18 (d, $J = 5,3$ Гц, 4H), 1,40 - 1,35 (м, 2H), 0,74 (s, 3H).

[1057] Стадия 3. К раствору 2-(гидроксиметил)-2-метилбутан-1,4-диола (10,0 г, 74,5 ммоль) в толуоле (200 мл) по частям добавляли 4-толуолсульфоновую кислоту (1,28 г, 7,45 ммоль). Перемешивали смесь при 130 °С с насадкой Дина-Старка в течение 5 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанола (6,00 г, выход 69%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,85 - 3,76 (м, 2H), 3,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,32 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 1,82 - 1,75 (м, 1H), 1,61 - 1,57 (м, 1H), 1,06 (s, 3H)

[1058] Стадия 4. К раствору (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанола (600 мг, 5,17 ммоль) в дихлорметане (8,0 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (3,29 г, 7,75 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением 3-метилтетрагидрофуран-3-карбальдегида (500 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 3,90 - 3,86 (м, 1H), 3,85 - 3,79 (м, 2H), 3,41 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 2,26 (ddd, $J = 6,8, 8,0, 12,7$ Гц, 1H), 1,66 (ddd, $J = 5,6, 7,2, 12,8$ Гц, 1H), 1,19 (s, 3H).

[1059] Стадия 5. К раствору 3-метилтетрагидрофуран-3-карбальдегида (500 мг, 4,38 ммоль) и карбоната калия (1,82 г, 13,1 ммоль) в метаноле (5,0 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,09 г, 5,69 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали петролейным

эфиром (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали. Органический слой разбавляли диметилформамидом (10 мл) и концентрировали для удаления петролейного эфира с получением 3-этинил-3-метилтетрагидрофурана (~500 мг, неочищенный), растворенного в диметилформамиде (10 мл).

[1060] Стадия 6. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5,00 г, 23,9 ммоль) в тионилхлориде (82,0 г, 689 ммоль) по каплям добавляли диметилформамид (175 мг, 2,39 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,40 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

[1061] Стадия 7. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,40 г, 23,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по частям добавляли 3,4-дихлор-2-фторанилин (4,27 г, 23,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали этилацетатом (200 мл) и фильтровали, сушили осадок на фильтре с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (9,00 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,65 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,93 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H)

[1062] Стадия 8. К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (9,00 г, 24,3 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) по частям добавляли ацетат калия (11,9 г, 121 ммоль). Перемешивали смесь при 100 °С в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (500 мл) и фильтровали. Сушили осадок на фильтре с получением 4-(3,4-дихлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола (8,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 368,9;

[1063] Стадия 9. К раствору 4-(3,4-дихлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ола (5,00 г, 13,6 ммоль) и пиридина (5,36 г, 67,7 ммоль, 5,47 мл) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (7,64 г, 27,1 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением 4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (3,50 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 500,9;

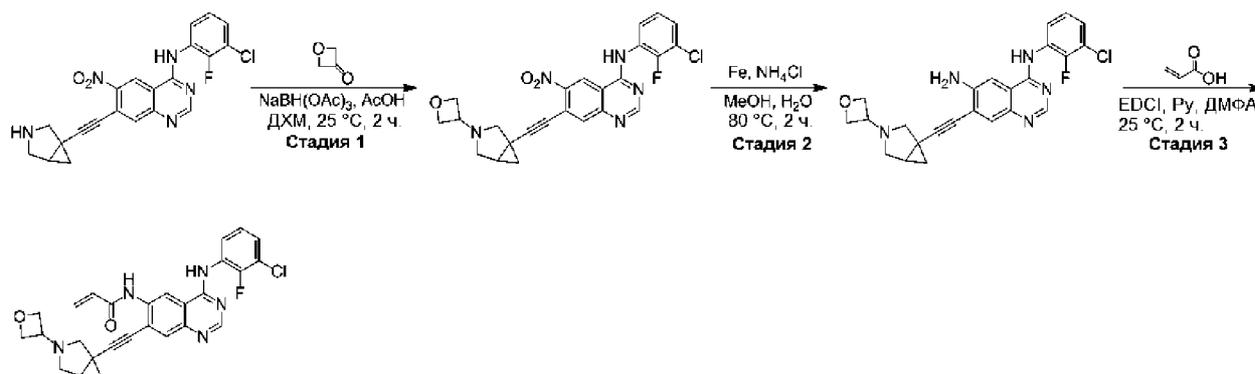
[1064] Стадия 10. К раствору 4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (400 мг, 798 мкмоль) и 3-этинил-3-метилтетрагидрофурана (16,5 мг, 150 мкмоль) в диметилформамиде (5,0 мл) и триэтилаmine (5,0 мл) одной порцией добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (92,2 мг, 79,8 мкмоль) и йодид меди (I) (15,2 мг, 79,8 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (350 мг, выход 95%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 8,0, 9,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (шс, 1H), 7,40 (дд, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 4,14 - 4,01 (м, 3H), 3,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49 - 2,37 (м, 1H), 2,10 - 1,99 (м, 1H), 1,54 (с, 3H).

[1065] Стадия 11. К раствору N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (310 мг, 672 мкмоль) и хлорида аммония (180 мг, 3,36 ммоль) в метаноле (8,0 мл) и воде (2,0 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (188 мг, 3,36 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1,5 часа. В смесь добавляли метанол (50 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (270 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 431,0;

[1066] Стадия 11. К раствору N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (240 мг, 556 мкмоль), акриловой кислоты (52,1 мг, 723 мкмоль) и пиридина (176 мг, 2,23 ммоль) в диметилформамиде (3,0 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (427 мг, 2,23 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза:

[вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 53%-73%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (67,7 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 485,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,0, 9,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,34 (dd, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 5,92 (dd, J = 1,2, 10,4 Гц, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 3,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

Пример 58. Синтез соединения № 64 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



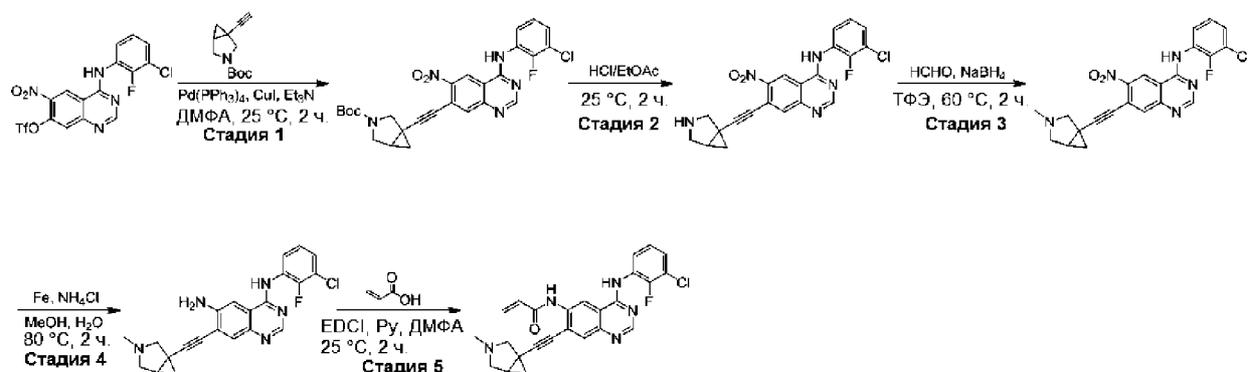
[1067] Стадия 1. В смесь 7-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амина (400 мг, 869 мкмоль), оксетан-3-она (376 мг, 5,21 ммоль) и уксусной кислоты (0,10 мл) в дихлорметане (10 мл) по частям добавляли ацетат боргидрида натрия (1,11 г, 5,21 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Гасили смесь метанолом (20 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-амина (350 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 480,4; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 2H), 4,56 - 4,52 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,50 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,51 (t, J = 4,8 Гц, 1H).

[1068] Стадия 2. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4-амина (350 мг, 729 мкмоль), порошкообразного железа (204 мг, 3,65 ммоль) и хлорида аммония (195 мг, 3,65 ммоль) в метаноле (5,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Разбавляли остаток

этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (210 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 450,1;

[1069] Стадия 3. К смеси N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (150 мг, 333 мкмоль), акриловой кислоты (26,4 мг, 367 мкмоль) и пиридина (105 мг, 1,33 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (256 мг, 1,33 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов и затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 35%-65%, 10 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-40%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (14,6 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 504,4; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 5,94 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,72 (dt, J = 2,4, 6,4 Гц, 2H), 4,63 (dt, J = 3,6, 6,0 Гц, 2H), 3,85 (quin, J = 6,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,01 (td, J = 4,0, 8,0 Гц, 1H), 1,66 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 1,14 (dd, J = 4,4, 8,4 Гц, 1H).

Пример 59. Синтез соединения № 65 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



Стадия 1. К смеси 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,80 г, 3,86 ммоль), трет-бутил-1-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (802 мг, 3,87 ммоль) и йодида меди (I) (147 мг,

772 мкмоль) в диметилформамиде (5,0 мл) и триэтилаmine (4,0 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (446 мг, 386 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением трет-бутил-1-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (2,00 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 524,0; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 8,87 - 8,79 (m, 2H), 8,23 (br t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,06 (br d, J = 14,3 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

[1070] Стадия 2. К смеси трет-бутил-1-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,80 г, 3,44 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 4,00 мл), перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (10 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (5,0 мл), сушили в вакууме с получением 7-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,40 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 424,1; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,86 (br s, 1H), 9,60 - 9,40 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 6,0, 11,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 6,0, 11,6 Гц, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H).

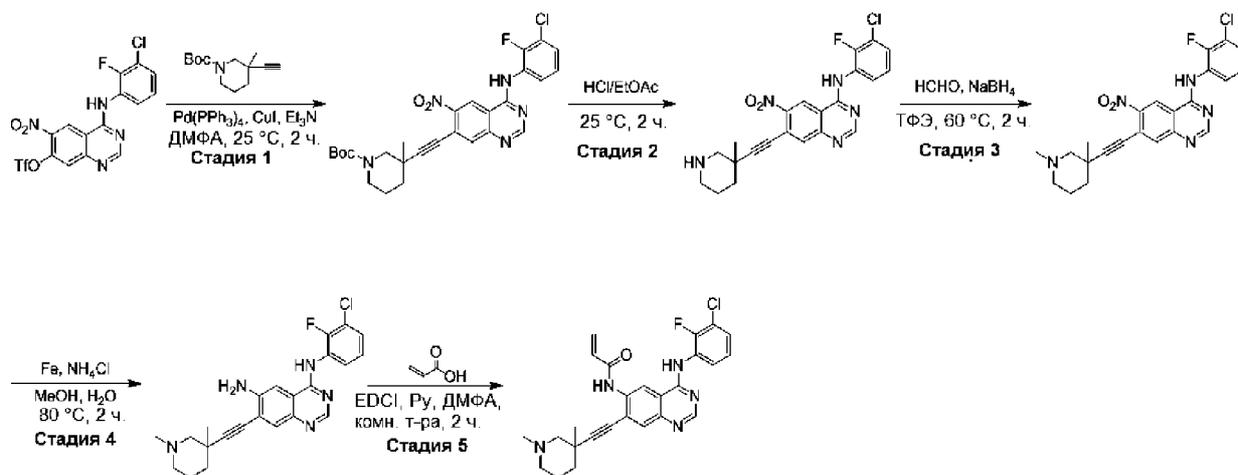
[1071] Стадия 3. В смесь 7-(3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (400 мг, 869 мкмоль), параформальдегида (130 мг, 4,35 ммоль) в трифторэтаноле (5,0 мл) добавляли боргидрид натрия (65,8 мг, 1,74 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Гасили смесь метанолом (5,0 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (350 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 438,0;

[1072] Стадия 4. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (350 мг, 799 мкмоль), порошкообразного железа (223 мг, 4,00 ммоль) и хлорида аммония (214 мг, 4,00 ммоль) в метаноле (5,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и

концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 408,1.

[1073] Стадия 5. К смеси N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (250 мг, 613 мкмоль), акриловой кислоты (57,4 мг, 796 мкмоль) и пиридина (194 мг, 2,45 ммоль) в диметилформамиде (3,0 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламино-пропил)-карбодиимида (470 мг, 2,45 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов и затем фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 40%-70%, 10 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 8%-38%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (36,7 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 462,4; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,55 - 6,46 (m, 1H), 6,38 - 6,23 (m, 1H), 5,92 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,28 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,08 (br d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,59 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (td, J = 4,0, 8,4 Гц, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (br dd, J = 4,0, 8,4 Гц, 1H).

Пример 60. Синтез соединения № 66 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1074] Стадия 1. К смеси 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-

илтрифторметансульфоната (1,50 г, 3,21 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (789 мг, 3,54 ммоль) и триэтиламина (3,27 г, 32,3 ммоль) в диметилформамиде (3,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (371 мг, 321 мкмоль) и йодидмеди (I) (122 мг, 643 мкмоль) при 25 °С. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 540,1; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 3,91 (br d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,77 (br t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,99 (s, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,67 (br s, 1H), 1,57 (br d, $J = 14,8$ Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

[1075] Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,85 ммоль) в этилацетате (5,0 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 5,00 мл), перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (10 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (5,0 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (850 мг, выход 96%, HCl) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 440,1; 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,70 - 9,47 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,59 (br d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 3,37 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,24 (br d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,01 (br t, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,84 (br d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).

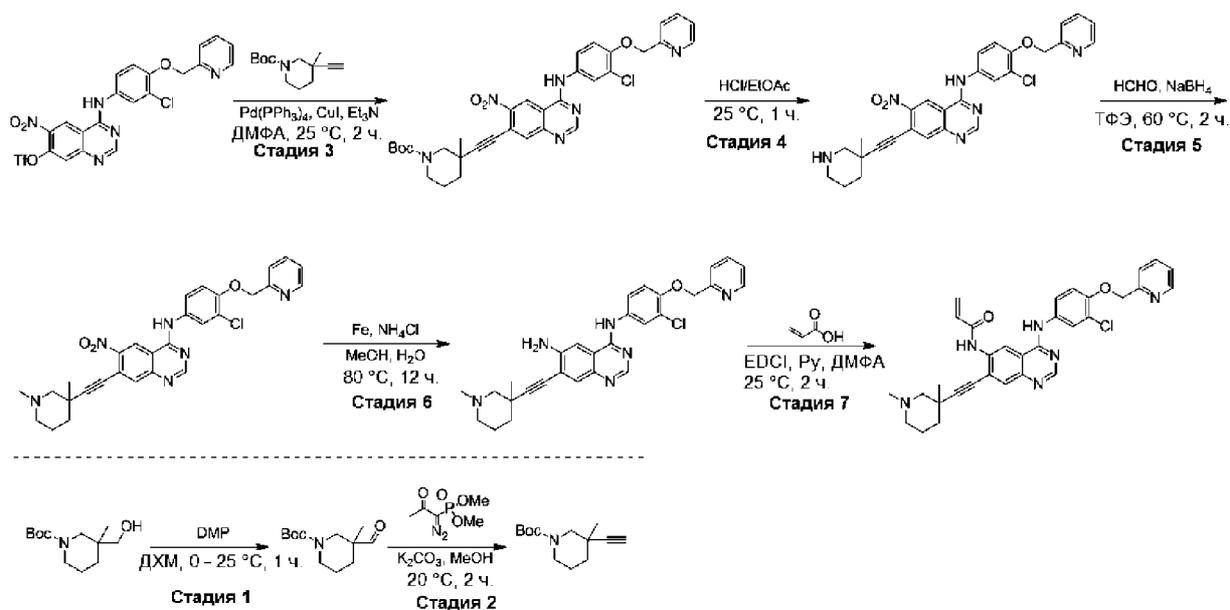
[1076] Стадия 3. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (550 мг, 1,15 ммоль, HCl) и параформальдегида (173 мг, 5,77 ммоль, 159 мкл) в трифторэтаноле (5,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (87,3 мг, 2,31 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1,5 часа. Гасили смесь метанол (5,0 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 454,4; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,21

(dd, J = 1,2, 8,2 Гц, 1H), 2,88 (br d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (br s, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,39 (s, 3H).

[1077] Стадия 4. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (500 мг, 1,10 ммоль), порошкообразного железа (308 мг, 5,51 ммоль) и хлорида аммония (294 мг, 5,51 ммоль) в метаноле (8,0 мл) и воде (3,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 424,1;

[1078] Стадия 5. К смеси N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (300 мг, 708 мкмоль), акриловой кислоты (61,2 мг, 849 мкмоль, 58,3 мкл) и пиридина (224 мг, 2,83 ммоль) в диметилформамиде (4,0 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламино-пропил)-карбодиимида (543 мг, 2,83 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18(75*30 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 50%-80%, 7 мин) и (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-40%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (55,4 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 478,1; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,52 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,63 - 6,49 (m, 2H), 5,89 - 5,83 (m, 1H), 3,14 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 4H), 1,79 (br dd, J = 3,2, 10,8 Гц, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (br dd, J = 3,6, 12,4 Гц, 1H).

Пример 61. Синтез соединения № 67 (N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1079] Стадия 1. К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,90 г, 17,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по частям добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (10,1 г, 23,8 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3-формил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,10 г, выход 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,80 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (td, $J = 6,4, 12,8$ Гц, 1H), 3,06 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (s, 3H).

[1080] Стадия 2. К смеси трет-бутил-3-формил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 13,2 ммоль) и карбоната калия (3,65 г, 26,4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (3,30 г, 17,2 ммоль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,60 г, выход 88%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,91 - 3,67 (m, 2H), 2,86 (ddd, $J = 3,6, 9,6, 13,2$ Гц, 1H), 2,78 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 0,84 - 0,77 (m, 1H).

[1081] Стадия 3. К смеси 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 1,80 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (442 мг, 1,98 ммоль) и триэтиламина (1,09 г, 10,9 ммоль) в диметилформамиде (1,50 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (208 мг, 180 мкмоль) и йодидмеди (I) (68,5 мг, 360 мкмоль) при 25 °С. Перемешивали

смесь в атмосфере азота при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)-этинил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 629,2; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (dd, $J = 0,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,18 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,82 (s, 1H), 1,93 (br dd, $J = 4,4, 13,6$ Гц, 1H), 1,82 (br d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (br s, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).

[1082] Стадия 4. К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,40 г, 2,23 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 10,0 мл), перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Растирали остаток с этилацетатом (20 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (5,0 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,10 г, выход 87%, HCl) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 529,2; 1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 9,58 (s, 1H), 8,98 - 8,91 (m, 2H), 8,72 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 8,12 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,56 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,46 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,12 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,05 (dt, $J = 3,2, 12,8$ Гц, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,15 (br d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,78 (dt, $J = 3,6, 13,12$ Гц, 1H), 1,52 (s, 3H).

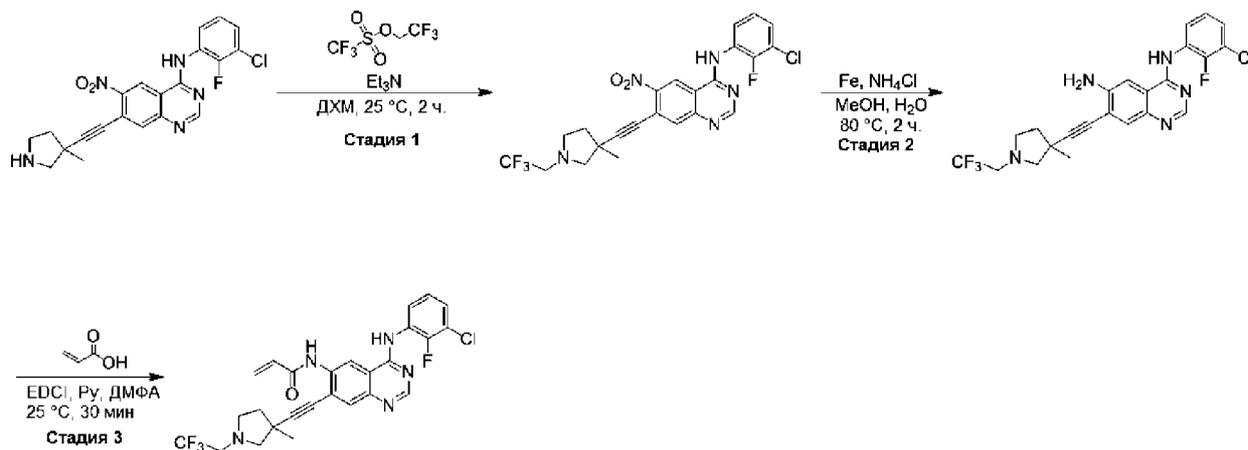
[1083] Стадия 5. Смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((3-метилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, 884 мкмоль, HCl) и параформальдегида (133 мг, 4,42 ммоль) в трифторэтаноле (5,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (56,1 мг, 1,48 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1,5 часа. Гасили смесь метанолом (5,0 мл) и концентрировали досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20,0 мл) и промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 543,4; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (br d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,78 (dd, $J =$

1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 4H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (br s, 1H).

[1084] Стадия 6. Смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (400 мг, 737 мкмоль), порошкообразного железа (206 мг, 3,68 ммоль) и хлорида аммония (197 мг, 3,68 ммоль) в метаноле (5,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 513,3.

[1085] Стадия 7. К смеси N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (300 мг, 585 мкмоль), акриловой кислоты (59,0 мг, 818 мкмоль) и пиридина (185 мг, 2,34 ммоль) в диметилформамиде (3,0 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламино-пропил)-карбодиимида (448 мг, 2,34 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 42%-72%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (101 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 567,2; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,70 - 9,47 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,59 (br d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 3,37 (br d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,24 (br d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,01 (br t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).

Пример 62. Синтез соединения № 68 (N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



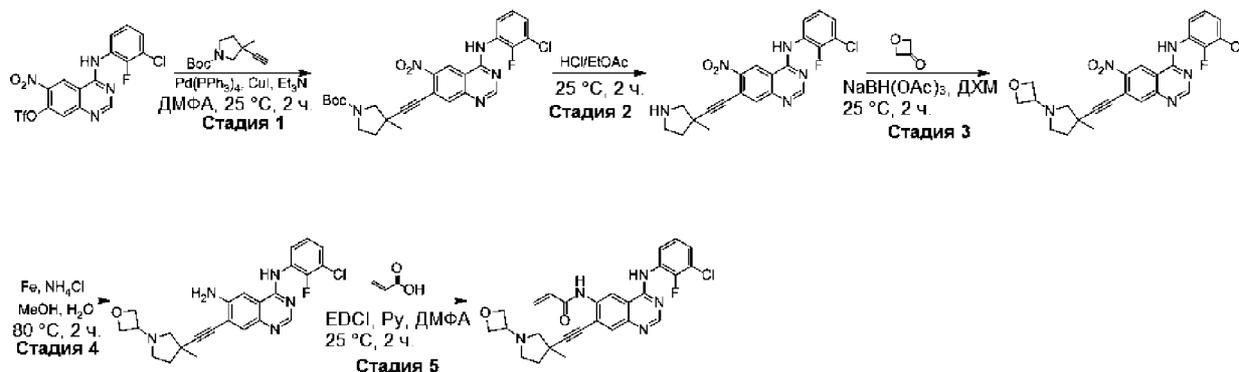
Стадия 1. В смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (500 мг, 1,17 ммоль) и триэтиламина (476 мг, 4,70 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (545 мг, 2,35 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Промывали водный слой этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (460 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,42 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,39 (br s, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 9H). m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,1.

[1086] Стадия 2. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (460 мг, 906 мкмоль) и хлорида аммония (242 мг, 4,53 ммоль) в воде (2,0 мл) и метаноле (5,0 мл) добавляли порошкообразное железо (253 мг, 4,53 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), перемешивали в течение 10 минут и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (420 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478,1.

[1087] Стадия 3. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (170 мг, 356 мкмоль), акриловой кислоты (25,6 мг, 356 мкмоль) и пиридина (113 мг, 1,42 ммоль) в

диметилформамиде (1,0 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (273 мг, 1,42 ммоль) при 25 °С. Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 30 минут. Фильтровали реакционную смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75*30 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 46%-76%, 7 мин) с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (53,8 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 532,2; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (br t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 6,28 - 6,20 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,50 (s, 3H).

Пример 63. Синтез соединения № 69 (N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпиперидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида)



[1088] Стадия 1. К смеси 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (4,30 г, 9,21 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,12 г, 10,1 ммоль) и триэтиламина (3,47 г, 34,3 ммоль) в диметилформамиде (5,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,06 г, 921 мкмоль) и йодидмеди (I) (351 мг, 1,84 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 526,1; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (br d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (br d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m,

1H), 3,25 (br dd, J = 7,2, 10,6 Гц, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

[1089] Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (7,00 г, 13,3 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4,00 М, 20,0 мл), перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Растирали остаток с этилацетатом (40 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (10 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (5,40 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 426,1

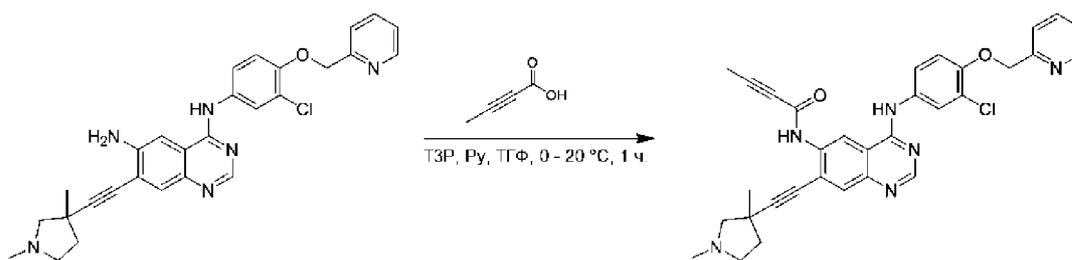
[1090] Стадия 3. К смеси N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (3,00 г, 6,49 ммоль) и оксетан-3-она (2,34 г, 32,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,88 г, 32,5 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1 - 0/1) с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (1,50 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 482,2; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 4,78 - 4,73 (m, 2H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 3,84 (quin, J = 6,4 Гц, 1H), 2,97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,86 (dt, J = 4,8, 8,4 Гц, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,39 (ddd, J = 4,8, 7,6, 12,6 Гц, 1H), 1,98 (td, J = 7,6, 12,4 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H).

[1091] Стадия 4. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (1,50 г, 3,11 ммоль) и хлорида аммония (833 мг, 15,6 ммоль) в воде (5,0 мл) и метаноле (10 мл) добавляли порошкообразное железо (869 мг, 15,6 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл), перемешивали в течение 10 минут и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-

метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (1,30 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 452,0;

[1092] Стадия 5. К раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (1,20 г, 2,66 ммоль), акриловой кислоты (230 мг, 3,19 ммоль) и пиридина (840 мг, 10,6 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (2,04 г, 10,6 ммоль) при 25 °С. Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 38%-68%, 10 мин) с получением N -(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((3-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (280 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 506,4; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 6,49 - 6,38 (m, 1H), 5,93 (dd, $J = 1,2, 10,0$ Гц, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,70 (dt, $J = 2,0, 6,0$ Гц, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,73 (dt, $J = 5,6, 8,8$ Гц, 1H), 2,58 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,40 (ddd, $J = 5,6, 7,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,03 (ddd, $J = 6,4, 8,2, 12,8$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H).

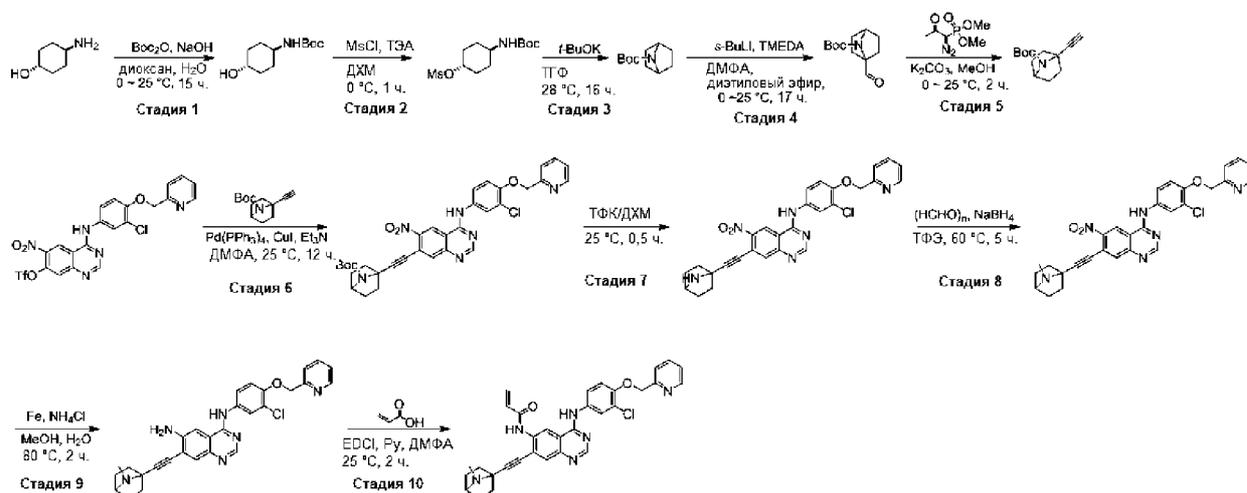
Пример 64. Синтез соединения № 70, N -(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-инамида



[1093] Стадия 1. К суспензии N^4 -(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (0,200 г, 0,40 ммоль), бут-2-иновой кислоты (337 мг, 4,01 ммоль) в пиридине (1,0 мл) и тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,79 г, 2,81 ммоль, чистота 50%) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 5% - 35%, 10 мин) с получением остатка, который дополнительно

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 33% - 63%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-инамида (44,9 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 565,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 - 8,55 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 5,2, 6,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,09 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

Пример 65. Синтез соединения № 71, N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2,1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1094] Стадия 1. В трехгорлую колбу объемом 2 л добавляли (1г, 4г)-4-аминоциклогексанол (40,0 г, 347 ммоль) и 1,4-диоксан (1,00 л) и устанавливали термометр. Полученный раствор охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (16,7 г, 417 ммоль) в воде (420 мл). Затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (83,4 г, 382 ммоль, 87,8 мл) в 1,4-диоксане (250 мл) при 0 °C. Наконец, перемешивали смесь при 25 °C в течение 15 часов. Нейтрализовали реакцию 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 × 800 мл). Объединяли органические фазы, последовательно промывали 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-((1г,4г)-4-гидроксициклогексил)карбамата (68,0 г, 316 ммоль,

выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,37$ (br s, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,42 (br s, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 2H).

[1095] Стадия 2. К раствору трет-бутил-((1г,4г)-4-гидроксициклогексил)карбамата (68,0 г, 316 ммоль) в дихлорметане (2,00 л) добавляли триэтиламин (47,9 г, 474 ммоль, 66,0 мл). Затем охлаждали полученный раствор до 0 °С и затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (54,3 г, 474 ммоль, 36,7 мл). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакцию гасили, медленно добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия (500 мл) при энергичном перемешивании. Затем реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном (1,50 л) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и затем разделяли. Затем промывали органический слой водой (1,00 л) и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме с получением (1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексилметансульфоната (86,0 г, 293 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,62$ (tt, J = 4,2, 10,6 Гц, 1H), 4,39 (br s, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32 - 1,17 (m, 2H).

[1096] Стадия 3. К раствору (1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексилметансульфоната (43,0 г, 147 ммоль) в тетрагидрофуране (1,50 л) добавляли трет-бутоксид калия (8,22 г, 73,3 ммоль) при 28 °С в атмосфере азота и перемешивали смесь при 28 °С в течение 2 часов. Затем добавляли трет-бутоксид калия (24,7 г, 220 ммоль) и перемешивали смесь при 28 °С в течение 14 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С, гасили, добавляя 1 н. раствор хлороводородной кислоты (300 мл), и разделяли. Затем промывали органический слой насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 60/1) с получением трет-бутил-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-карбоксилата (17,0 г, 86,2 ммоль, выход 58%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,29$ - 4,12 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (d, J = 7,2 Гц, 4H).

[1097] Стадия 4. В сухую колбу добавляли раствор трет-бутил-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-карбоксилата (10,0 г, 50,7 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл). Затем в полученный раствор добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диамин (8,84 г, 76,0 ммоль, 11,5 мл) при 25 °С. Охлаждали смесь до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляли втор-бутиллитий (1,30 М, 58,5 мл) в течение 5 минут. Поддерживали реакционную смесь при 0 °С в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли диметилформамид (7,41 г, 101 ммоль, 7,80 мл). Нагревали

полученный раствор до 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50,0 мл). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 30/1) с получением трет-бутил-1-формил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-карбоксилата (10,0 г, 44,4 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,94 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

[1098] Стадия 5. К раствору трет-бутил-1-формил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-карбоксилата (4,00 г, 17,8 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль) при 25 °С, затем по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (4,09 г, 21,3 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 20/1) с получением трет-бутил-1-этинил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-карбоксилата (6,80 г, 30,7 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 4,27 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,45 - 1,39 (m, 2H).

[1099] Стадия 6. К раствору 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 1,80 ммоль) и трет-бутил-1-этинил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-карбоксилата (517 мг, 2,34 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) добавляли йодид меди (I) (68,5 мг, 359 мкмоль), тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (207 мг, 179 мкмоль) и триэтиламин (1,82 г, 17,9 ммоль, 2,50 мл) при 25 °С в атмосфере азота. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил-1-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-карбоксилата (770 мг, 1,23 ммоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 627,3

[1100] Стадия 7. К раствору трет-бутил-1-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-7-азабицикло[2,2.1]гептан-7-

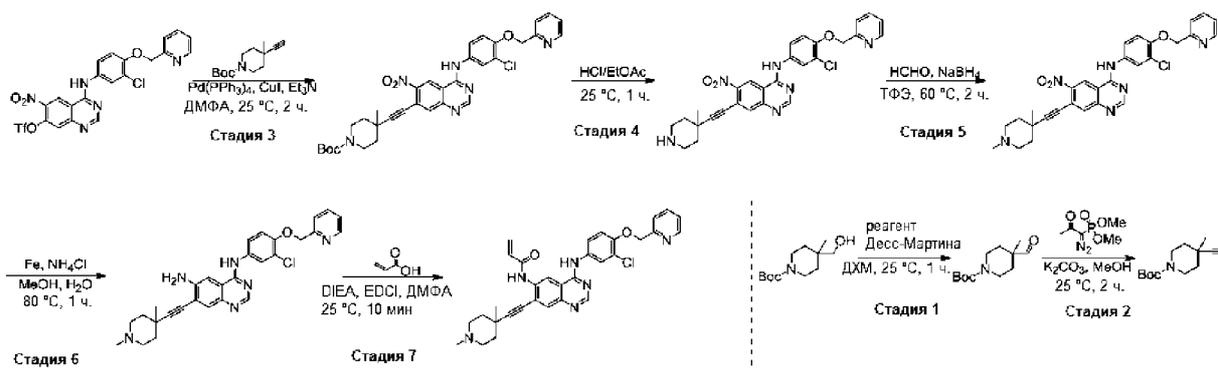
карбоксилата (600 мг, 957 мкмоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4,36 г, 38,3 ммоль, 2,83 мл) при 25 °С. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли насыщенный раствор дикарбоната натрия до pH = 8. Затем фильтровали смесь и растирали осадок на фильтре с этилацетатом (10 мл). После фильтрования сушили осадок на фильтре с получением 7-(7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 527,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,48 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 2H), 7,90 (dt, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,71 (br dd, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 5,0, 7,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,21 (br s, 1H), 2,26 - 2,06 (m, 4H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,79 (br d, J = 8,4 Гц, 2H). [1101] Стадия 8. Смесь 7-(7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-илэтинил)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (450 мг, 854 мкмоль) и параформальдегида (128 мг, 4,27 ммоль) в трифторэтаноле (15 мл) кипятили с обратным холодильником при 60 °С в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (64,6 мг, 1,71 ммоль) и кипятили смесь при 60 °С в течение 4,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 20мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 541,3

[1102] Стадия 9. Смесь N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300 мг, 555 мкмоль), порошкообразного железа (158 мг, 2,77 ммоль), хлорида аммония (148 мг, 2,77 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, и затем кипятили смесь с обратным холодильником при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией (с муравьиной кислотой) с получением N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (70,0 мг, 136 мкмоль, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,51 (br s, 1H), 8,60 (br d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (br dd, J =

1,7, 7,6 Гц, 1H), 7,72 (br dd, J = 2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (br dd, J = 5,0, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,52 (br s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,30 (br t, J = 4,3 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (br d, J = 10,9 Гц, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 4H), 1,44 - 1,37 (m, 2H).

[1103] Стадия 10. К перемешанному раствору N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (30,0 мг, 58,7 мкмоль), акриловой кислоты (8,46 мг, 117 мкмоль, 8,06 мкл) и пиридина (9,29 мг, 117 мкмоль, 9,48 мкл) в диметилформамиде (1,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (45,0 мг, 235 мкмоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Ximate C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; V%: 42%-72%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((7-метил-7-азабицикло[2,2.1]гептан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (16,5 мг, 28,9 мкмоль, выход 49%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 565,4; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,26 (br d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 5 Гц, 2H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,60 - 1,55 (m, 2H).

Пример 66. Синтез соединения № 72, N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1104] Стадия 1. К раствору трет-бутил-4-(гидрокси-метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,36 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2,80 г, 6,60 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный

эфир/этилацетат = 3/1) с получением трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[1105] Стадия 2. К раствору трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,40 г, 6,16 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли карбонат калия (2,57 г, 18,6 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,78 г, 9,24 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением трет-бутил-4-этинил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, 5,37 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 3,83 (br d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,09 (s, 1H), 3,04 - 2,84 (m, 2H), 1,58 (br d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,41 - 1,39 (m, 9H), 1,29 (dt, J = 4,2, 12,7 Гц, 2H), 1,20 (s, 3H).

[1106] Стадия 3. К раствору 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,50 г, 2,70 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) и триэтиламине (10 мл) добавляли трет-бутил-4-этинил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,48 ммоль), йодид меди (120 мг, 630 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (330 мг, 285 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 3/0 до 1/1) с получением трет-бутил-4-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, 1,91 ммоль, выход 71%) в виде желтого твердого вещества.

m/z ЭР+ [M+H]⁺ 629,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,89 (dt, J = 1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 5,1, 6,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 2H), 1,78 (br d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).

[1107] Стадия 4. Раствор трет-бутил-4-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 508 мкмоль) в смеси хлористоводородная кислота/этилацетат (4 М, 10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((4-метилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (280 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 529,1

[1108] Стадия 5. К раствору N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-((4-

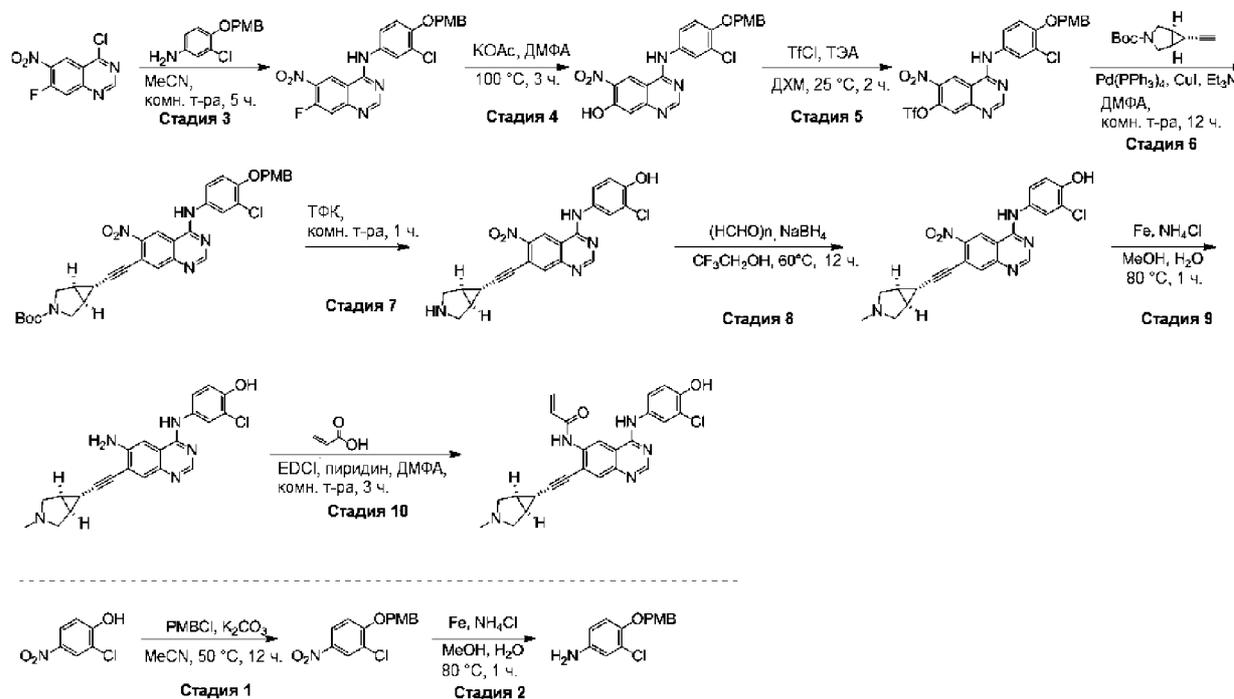
метилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (280 мг, 495 мкмоль) в трифторэтанол (10 мл) добавляли параформальдегид (70,0 мг, 2,33 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа. Затем добавляли боргидрид натрия (40,0 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С еще 1 час. Гасили смесь метанолом (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-(пиперидин-2-илметокси)фенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (350 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 543,5

[1109] Стадия 6. К раствору N-(3-хлор-4-(пиперидин-2-илметокси)фенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (350 мг, 644 мкмоль) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли порошкообразное железо (180 мг, 3,22 ммоль) и хлорид аммония (280 мг, 5,23 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (от этилацетат/метанол = 10/1 до дихлорметан /метанол = 4/1) с получением N⁴-(3-хлор-4-(пиперидин-2-илметокси)фенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (130 мг, 253 мкмоль, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 513,6; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,59 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,74 (br d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 5,2, 6,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 2,8, 9,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,60 - 3,37 (m, 4H), 2,96 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2,35 - 2,17 (m, 2H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,56 (d, J = 5,6 Гц, 3H).

[1110] Стадия 7. К раствору N⁴-(3-хлор-4-(пиперидин-2-илметокси)фенил)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (120 мг, 234 мкмоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (111 мг, 861 мкмоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (100 мг, 521 мкмоль) и акриловую кислоту (42,0 мг, 583 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 минут. Фильтровали смесь с получением а раствора, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 10 мин). Собирали требуемую фракцию и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиперидин-2-илметокси)фенил)амино)-7-((1,4-диметилпиперидин-4-ил)этинил)хиназолин-бил)акриламида (27,06 мг, 47,2 мкмоль, выход 20%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 567,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,88 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,61 - 6,50 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 5,89 - 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,25 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 2,17 (s,

3H), 1,77 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).

Пример 67. Синтез соединения № 73, N-(4-((3-хлор-4-гидроксибензил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1111] Стадия 1. К раствору 2-хлор-4-нитрофенола (5,00 г, 28,8 ммоль) и карбоната калия (5,97 г, 43,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (4,96 г, 31,7 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 50 °С в течение 12 часов. Гасили смесь метанолом (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением 2-хлор-1-((4-метоксибензил)окси)-4-нитробензола (7,40 г, 25,2 ммоль, выход 87,5%) в виде розового твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 295,0; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,23 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

[1112] Стадия 2. К раствору 2-хлор-1-((4-метоксибензил)окси)-4-нитробензола (3,20 г, 10,9 ммоль) и хлорида аммония (2,91 г, 54,5 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде (7 мл) добавляли порошкообразное железо (1,83 г, 32,7 ммоль) при 25 °С. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (10 мл), этилацетатом (30 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 30 мл) и промывали объединенный органический слой водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением 3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)анилина (2,70 г, 10,2 ммоль, выход 94,0%) в виде коричневого

твёрдого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 264,1

[1113] Стадия 3. Смесь 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (2,45 г, 10,8 ммоль) и 3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)анилина (2,70 г, 10,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Растирали остаток с этилацетатом (50 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (20 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (4,40 г, 9,67 ммоль, выход 94,4%) в виде желтого твёрдого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 455,2; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 9,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,90 - 8,83 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

[1114] Стадия 4. К раствору N-(3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (4,00 г, 8,79 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) добавляли ацетат калия (4,32 г, 44,0 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 3 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (50 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (30 мл), сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (3,50 г, 7,73 ммоль, выход 87,9%) в виде коричневого твёрдого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 453,0; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 10,07 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 3H).

[1115] Стадия 5. К раствору 4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (3,00 г, 6,62 ммоль) и триэтиламина (1,34 г, 13,3 ммоль, 1,84 мл) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторметансульфонилхлорид (1,67 г, 9,94 ммоль, 1,05 мл, 1,50 экв.) при 0 °С. Нагревали смесь до 25 °С и перемешивали в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением 4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (2,06 г, 3,52 ммоль, выход 53,2%) в виде желтого твёрдого вещества.

m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 584,9; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 10,64 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

[1116] Стадия 6. К раствору 4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (2,00 г, 3,42 ммоль), (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (920 мг, 4,44 ммоль), триэтиламина

(3,55 г, 35,1 ммоль, 4,88 мл) и йодида меди (130 мг, 684 мкмоль) в диметилформамиде (5,00 мл) добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (395 мг, 342 мкмоль) при 25 °С в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 2/1 до 1/1) с получением (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,60 г, 2,49 ммоль, выход 72,9%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 642,5; 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 10,35 - 10,29 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (br dd, J = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,42 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (br s, 2H), 3,17 (br d, J = 3,6 Гц, 2H), 2,09 (br s, 2H), 1,47 (br s, 1H), 1,39 (s, 9H).

[1117] Стадия 7. Смесь (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (600 мг, 934 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт высвобождали насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-((7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-6-нитрохиназолин-4-ил)амино)-2-хлорфенола (300 мг, 711 мкмоль, выход 76,1%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 422,1; 1H ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD) δ = 9,10 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 2,6, 8,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,04 (br d, J = 11,4 Гц, 2H), 2,05 (br s, 2H), 1,52 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 2H).

[1118] Стадия 8. К смеси 4-((7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-6-нитрохиназолин-4-ил)амино)-2-хлорфенола (340 мг, 806 мкмоль) и параформальдегида (122 мг, 4,08 ммоль) в трифторэтаноле (8,00 мл) добавляли боргидрид натрия (92,0 мг, 2,42 ммоль, 3,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл) и водой (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением 2-хлор-4-((7-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-ил)амино)фенола (340 мг, 780 мкмоль, выход 96,8%) в виде

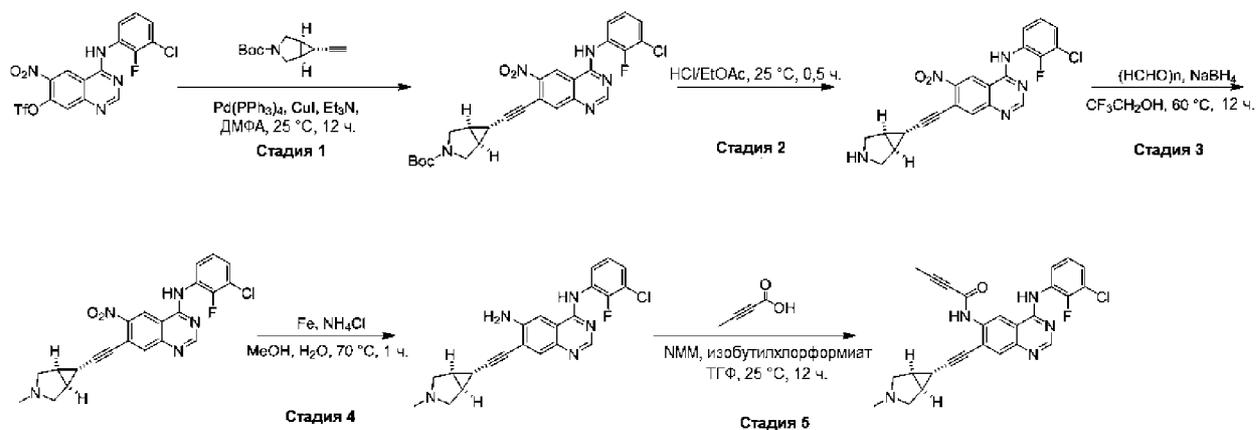
коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 436,1; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ = 9,18 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,47 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,15 (br d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,48 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,35 (br s, 3H), 2,00 (br s, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 1H).

[1119] Стадия 9. Смесь 2-хлор-4-(((7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-ил)амино)фенола (190 мг, 436 мкмоль), порошкообразного железа (76,0 мг, 1,36 ммоль) и хлорида аммония (118 мг, 2,21 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (5 мл), этилацетатом (30 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 30 мл) и промывали объединенный органический слой водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением 4-(((6-амино-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4-ил)амино)-2-хлорфенола (150 мг, 370 мкмоль, выход 84,8%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 406,3; 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$) δ = 9,93 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,51 (br s, 2H), 3,02 (br d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H).

[1120] Стадия 10. К раствору 4-(((6-амино-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4-ил)амино)-2-хлорфенола (90,0 мг, 222 мкмоль), акриловой кислоты (32,0 мг, 443 мкмоль, 30,4 мкл) и пиридина (88,0 мг, 1,11 ммоль, 89,8 мкл) в диметилформамиде (2 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (212 мг, 1,11 ммоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% гидроксида аммония + 10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 37%-67%, 10 мин) и (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-30%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-4-гидроксифенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (16,4 мг, 32,4 мкмоль, выход 14,6%, чистота 100%, муравьиная кислота) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 406,2; 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$) δ = 9,83 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,68 - 6,56 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 3,02 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,30 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 -

1,87 (m, 3H).

Пример 68. Синтез соединения № 74, N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-инамида



[1121] Стадия 1. Реакционную смесь 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 2,14 ммоль), (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (666 мг, 3,21 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (495 мг, 428 мкмоль), йодида меди (204 мг, 1,07 ммоль) и триэтиламина (650 мг, 6,43 ммоль, 895 мкл) в диметилформамиде (5,00 мл) перемешивали в течение 12 часов при 25 °С. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией [силикагелевая колонка: 20 г, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 1/1] с получением (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (550 мг, 1,05 ммоль, выход 49%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,39 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 3,57 (br d, J = 11,00 Гц, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

[1122] Стадия 2. Смесь (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (500 мг, 954 мкмоль) в растворе хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 15,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (440 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,9

[1123] Стадия 3. Реакционную смесь 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (440 мг, 956 мкмоль, HCl), боргидрида натрия (72,3 мг, 1,91 ммоль) и параформальдегида (144 мг, 4,78 ммоль) в

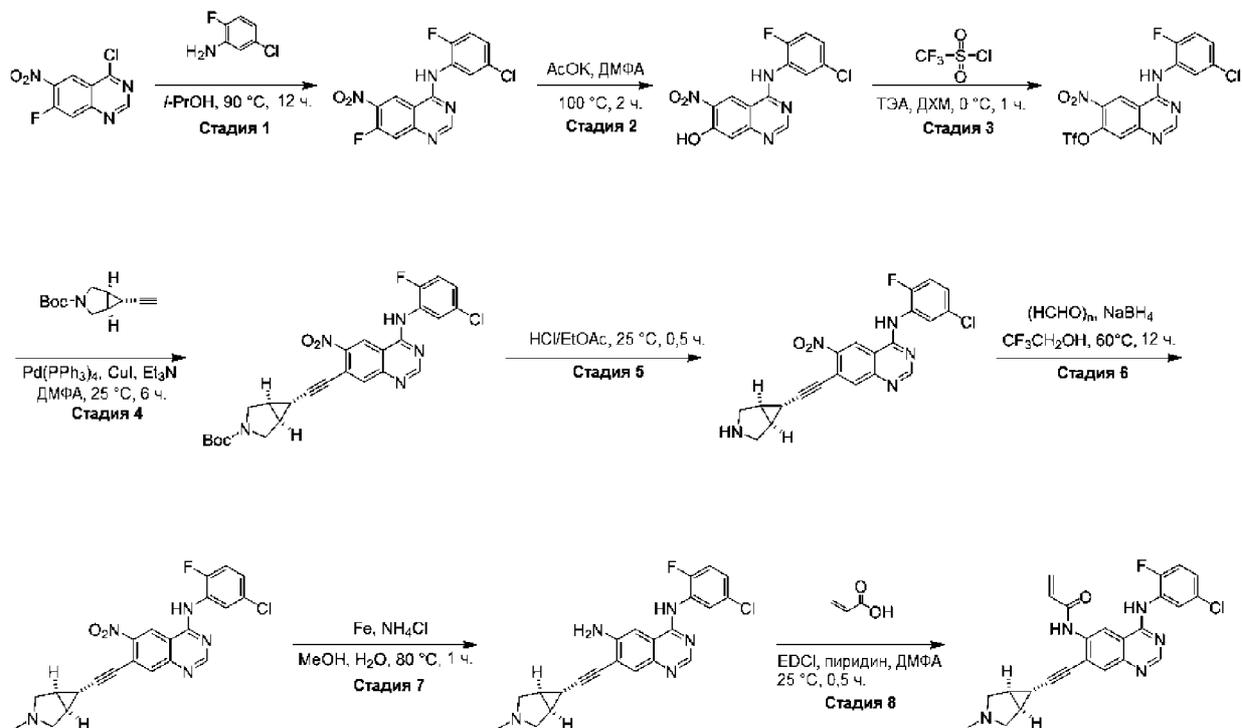
2,2,2-трифторэтаноле (15 мл) перемешивали в течение 12 часов при 60 °С. Концентрировали смесь под вакуумом. Очищали остаток флэш-хроматографией [силикагелевая колонка: 12 г, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-1/2] с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (210 мг, 480 мкмоль, выход 50%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,63 (br s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (q, J = 8,11 Гц, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 3,03 (d, J = 9,17 Гц, 2H), 2,30 (br d, J = 8,80 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (br s, 2H), 1,92 (br d, J = 3,06 Гц, 1H).

[1124] Стадия 4. Смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (150 мг, 342 мкмоль), порошкообразного железа (95,7 мг, 1,71 ммоль) и хлорида аммония (91,6 мг, 1,71 ммоль) в метаноле (5,00 мл) и воде (2,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 70 °С. Фильтровали смесь с получением фильтрата, который концентрировали под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ {колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 35%-65%, 10 мин} с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (65,0 мг, 159 мкмоль, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (br t, J = 7,09 Гц, 1H), 7,45 (br t, J = 7,21 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,63 (br s, 2H), 3,02 (d, J = 9,17 Гц, 2), 2,29 (br d, J = 8,93 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,94 (br s, 1H).

[1125] Стадия 5. К раствору бут-2-иновой кислоты (12,4 мг, 147 мкмоль) в тетрагидрофуране (2,00 мл) добавляли N-метилморфолин (14,9 мг, 147 мкмоль) и изобутилкарбонхлоридат (20,1 мг, 147 мкмоль). Перемешивали раствор в течение 10 минут при 0 °С в атмосфере азота, затем в раствор добавляли N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамин (20,0 мг, 49,0 мкмоль) и перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 25 °С. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ {колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: 49%-79%, 1 мин, колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 40%-70%, 10 мин} с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)бут-2-инамида (1,6 мг, 3,24 мкмоль, выход 6,61%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 474,3; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,23 (br s, 1H), 10,03

(s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,28 (t, J = 8,01 Гц, 1H), 3,03 (br d, J = 9,17 Гц, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,25 (br s, 3H), 2,06 (br s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,89 (br s, 1H).

Пример 69. Синтез соединения № 75, N-(4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1126] Стадия 1. Смесь 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,00 г, 21,9 ммоль) и 5-хлор-2-фторанилина (3,20 г, 21,9 ммоль) в изопропанол (80,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (7,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 337,1;

[1127] Стадия 2. Смесь N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амин (6,50 г, 19,3 ммоль), ацетата калия (9,47 г, 96,5 ммоль) в диметилформамиде (70,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и фильтровали. Сушили осадок на фильтре с получением 4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (6,30 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 335,0;

[1128] Стадия 3. К раствору 4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (6,00 г, 17,9 ммоль) и триэтиламина (3,63 г, 35,8 ммоль, 4,99 мл) в дихлорметане (80,0 мл) добавляли трифторметансульфонилхлорид (3,93 г, 23,3 ммоль, 2,47 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, силикагелевая флэш-колонка SepaFlash®, элюент градиент 10~100% этилацетат/петролейный эфир при 80 мл/мин) с получением 4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (5,00 г, 10,7 ммоль, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 467,1; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 - 8,84 (m, 2 H), 8,42 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Гц, 1 H), 8,10 - 7,99 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 2 H).

[1129] Стадия 4. Смесь 4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (3,00 г, 6,43 ммоль), (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,73 г, 8,36 ммоль), тетраakis[трифенилфосфин]палладия (742 мг, 642 мкмоль), йодида меди (245 мг, 1,29 ммоль) в диметилформамиде (25,0 мл) и триэтилаmine (5,00 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, и затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 6 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (20 мл) и фильтровали с получением (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (3,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 524,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,63 (br s, 1 H), 9,29 (br s, 1 H), 8,89 - 8,16 (m, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H), 7,34 (br d, $J = 10,8$ Гц, 2 H), 3,57 (br d, $J = 11,0$ Гц, 2 H), 3,37 (br d, $J = 11,4$ Гц, 2 H), 2,10 (br s, 2 H), 1,48 (br s, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

[1130] Стадия 5. Раствор (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,50 г, 2,86 ммоль) в 4 М смеси хлороводород/этилацетат (10,0 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(5-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,20 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 424,3;

[1131] Стадия 6. К раствору 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(5-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (1,00 г, 2,36 ммоль) и параформальдегида

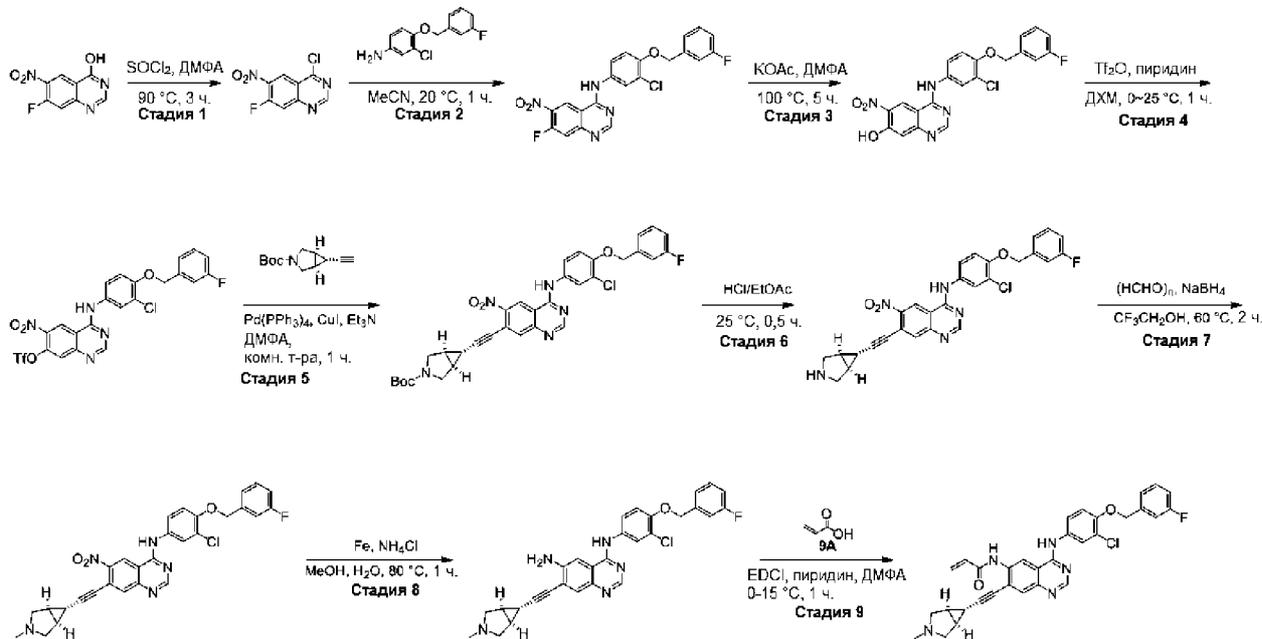
(353 мг, 11,8 ммоль) в трифторэтанол (30,0 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (178 мг, 4,72 ммоль) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (FA) с получением N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (170 мг, 388 мкмоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 438,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (br s, 1 H), 8,62 - 8,56 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,15 - 7,00 (m, 3 H), 3,26 - 3,21 (m, 2 H), 2,52 - 2,45 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,97 (m, J = 3,2 Гц, 3 H).

[1132] Стадия 7. Смесь N-(5-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (150 мг, 342 мкмоль), порошкообразного железа (95,6 мг, 1,71 ммоль), хлорида аммония (91,6 мг, 1,71 ммоль) в метаноле (10,0 мл) и воде (10,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; V%: 45%-78%, мин) с получением N⁴-(5-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (30,0 мг, 73,6 мкмоль, выход 21%) в виде голубого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 408,3;

[1133] Стадия 8. К раствору N⁴-(5-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (10,0 мг, 24,0 мкмоль), пиридина (3,88 мг, 49,0 мкмоль, 3,96 мкл) и акриловой кислоты (2,65 мг, 36,8 мкмоль, 2,52 мкл) в диметилформамиде (3,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (18,8 мг, 98,1 мкмоль) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Фильтровали реакцию смесь. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония, об./об.) - ACN]; V%: 48%-78%, 1 мин) с получением N-(4-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (5,91 мг, 12,8 мкмоль, выход 52%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 462,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br s, 1 H), 9,81 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (br s, 1 H), 7,38 (br d, J = 6,2 Гц, 2 H), 6,79 - 6,56 (m, 1 H), 6,34 (br d, J =

18,0 Гц, 1 H), 5,86 (br d, J = 10,0 Гц, 1 H), 3,01 (br d, J = 9,4 Гц, 2 H), 2,30 (br d, J = 8,8 Гц, 2 H), 2,24 (br s, 3 H), 1,98 - 1,97 (m, 3 H).

Пример 70. Синтез соединения № 76, N-(4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1134] Стадия 1. Смесь 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5,00 г, 23,9 ммоль) и диметилформамида (87,3 мг, 1,20 ммоль, 92,0 мкл) в тионилхлориде (50,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,00 г, 21,9 ммоль, выход 91,9%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227,9;

[1135] Стадия 2. Смесь 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (2,00 г, 8,74 ммоль) и 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анилина (2,00 г, 7,95 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, остаток выливали в этилацетат (40,0 мл), перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и промывали осадок на фильтре этилацетатом, и концентрировали в вакууме с получением N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (3,00 г, 6,78 ммоль, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (br d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,49 (dt, J = 6,0, 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,30 (s, 2H).

[1136] Стадия 3. К раствору N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (3,00 г, 6,78 ммоль) в диметилформамиде (30,0 мл) добавляли ацетат калия (3,32 г, 33,9 ммоль) при 25°C , перемешивали смесь при 100°C в течение 5

часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут, и фильтровали, осадок на фильтре промывали водой (10,0 мл) и концентрировали в вакууме получением остатка. Выливали остаток в этилацетат (40,0 мл) и перемешивали, фильтровали, концентрировали осадок на фильтре в вакууме с получением 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (2,30 г, 5,22 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 441,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,04 (br d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,33 (br d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

[1137] Стадия 4. К раствору 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (1,00 г, 2,27 ммоль) и пиридина (897 мг, 11,3 ммоль, 915 мкл) в дихлорметане (10,0 мл) по каплям добавляли трифторметилатный ангидрид (1,28 г, 4,54 ммоль, 748 мкл) при 0 °С, перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (100 мл) и перемешивали. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 1,75 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 573,1.

[1138] Стадия 5. К раствору 4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (700 мг, 1,22 ммоль), трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (252 мг, 1,22 ммоль) и триэтиламина (5,08 г, 50,0 ммоль, 6,99 мл) в диметилформамиде (5,00 мл) добавляли йодид меди (I) (46,4 мг, 244 мкмоль) и тетрафенилфосфат палладия (140 мг, 122 мкмоль) при 15 °С в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в вода (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 6/1, 2/1) с получением (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (300 мг, 476 мкмоль, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H),

8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (br d, J = 11,0 Гц, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,49 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H).

[1139] Стадия 6. К раствору трет-бутил-(1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (450 мг, 714 мкмоль) в этилацетате (4,00 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М, 8,00 мл), перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (20,0 мл) в течение 10 минут, фильтровали, промывали осадок на фильтре этилацетатом (2,00 мл) и концентрировали в вакууме с получением 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300 мг, 566 мкмоль, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,87 - 10,62 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,45 - 9,29 (m, 1H), 9,10 (dt, J = 3,2, 6,4 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,06 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (dt, J = 6,0, 8,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,32 (br d, J = 3,4 Гц, 2H), 2,07 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 2,00 (s, 1H).

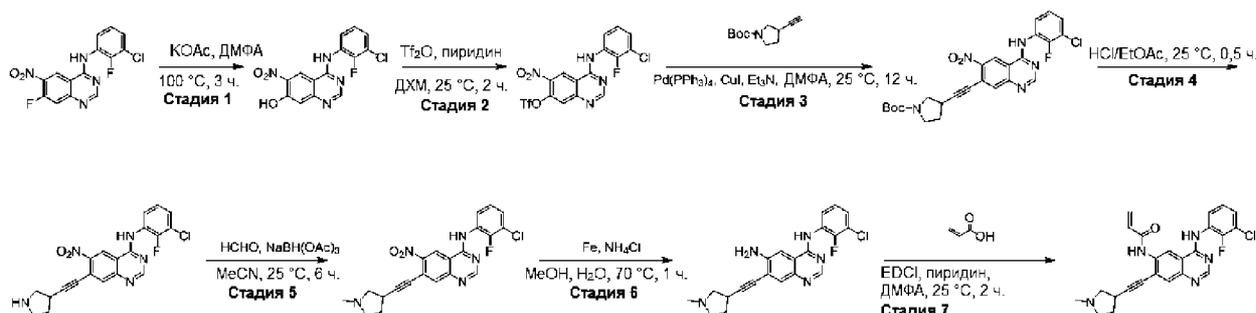
[1140] Стадия 7. К раствору 7-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300,00 мг, 566 мкмоль) и параформальдегида (85,0 мг, 2,83 ммоль, 77,9 мкл) в трифторэтаноле (3,00 мл) добавляли боргидрид натрия (42,8 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.) при 25 °С, перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Выливали остаток в метанол (30,0 мл) и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Полученное желтое твердое вещество очищали препаративной ТСХ (этилацетат/метанол = 5/1) с получением N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (150 мг, 275 мкмоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 544,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (br d, J = 11,0 Гц, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,49 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H).

[1141] Стадия 8. Смесь N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (150 мг, 275 мкмоль), порошкообразного железа (46,2 мг, 827 мкмоль) и хлорида аммония (73,7 мг, 1,38 ммоль)

в метаноле (2,00 мл) и воде (1,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в метанол (50,0 мл) и перемешивали в течение 10 минут, фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Выливали остаток в воду (80,0 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 x 40,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N⁴-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-хиназолин-4,6-диамина (90,0 мг, 175 мкмоль, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 514,2;

[1142] Стадия 9. К раствору N⁴-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (20,0 мг, 38,9 мкмоль), акриловой кислоты (4,21 мг, 58,3 мкмоль, 4,01 мкл) и пиридина (12,3 мг, 155 мкмоль, 12,5 мкл) в диметилформамиде (1,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (29,8 мг, 155 мкмоль) при 15 °С, перемешивали смесь при 15 °С в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь с получением фильтрата. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением N-(4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)фенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (1,78 мг, 3,13 мкмоль, выход 8,0%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 568,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 1H), 5,93 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,18 (br d, J = 9,4 Гц, 2H), 2,43 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (br s, 1H), 1,96 (br s, 2H).

Пример 71. Синтез соединения № 77, N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1143] Стадия 1. Реакционную смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (5,90 г, 17,5 ммоль) и ацетата калия (8,60 г, 87,6 ммоль) в диметилформамиде (30,0 мл) перемешивали в течение 3 часов при 100 °С. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток промывали водой (3 x 20,0 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (3,50 г, 10,5 ммоль, выход 60%) в виде светло-коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 335,1;

[1144] Стадия 2. Реакционную смесь 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (3,50 г, 10,5 ммоль), трифторметансульфонового ангидрида (5,90 г, 20,9 ммоль, 3,45 мл) и пиридина (4,14 г, 52,3 ммоль, 4,22 мл) в дихлорметане (50,0 мл) перемешивали в течение 12 часов при 25 °С. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией [силикагелевая колонка: 40 г, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 1/2] с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (1,39 г, 2,98 ммоль, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,63 (br t, J = 6,91 Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H).

[1145] Стадия 3. Реакционную смесь 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (690 мг, 1,48 ммоль), трет-бутил-3-этинилпирролидин-1-карбоксилата (577 мг, 2,96 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (342 мг, 296 мкмоль), йодида меди (141 мг, 739 мкмоль) и триэтиламина (299 мг, 2,96 ммоль, 411 мкл) в диметилформамиде (10,0 мл) перемешивали в течение 12 часов при 25 °С. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией [силикагелевая колонка: 40 г, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/2] с получением трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 879 мкмоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 (br t, J = 7,40 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,23 (br s, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

[1146] Стадия 4. Смесь трет-бутил-3-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 1,76 ммоль) в растворе хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 8,00 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(пирролидин-3-илэтинил)хиназолин-4-амина (790 мг, неочищенный, HCl) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое напрямую

использовали на следующей стадии. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 412,2;

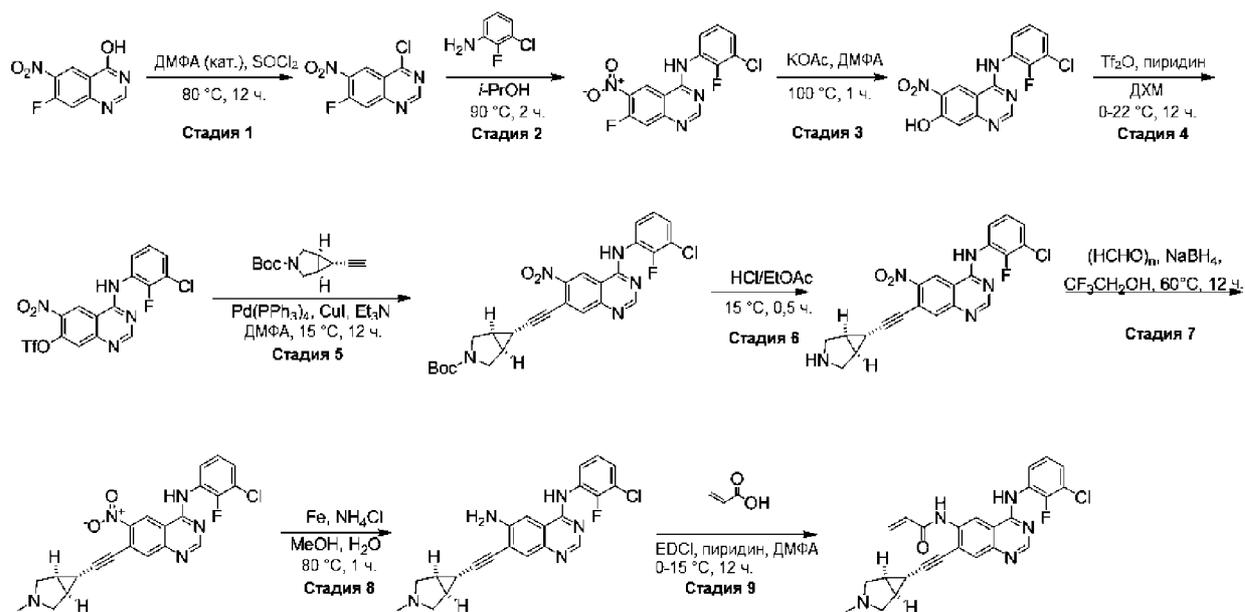
[1147] Стадия 5. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(пирролидин-3-илэтинил)хиназолин-4-амина (780 мг, 1,74 ммоль, HCl) в ацетонитриле (20,0 мл) добавляли формальдегид (1,41 г, 17,4 ммоль, 1,30 мл, чистота 37%) и триацетоксиборгидрид натрия (1,18 г, 5,57 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 6 часов. В смесь добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (5,00 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [колонка: 80 г; CH₃CN/H₂O (NH₃·H₂O: 0,1%) = от 0/1 до 1/1] с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (580 мг, 1,36 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H) 2,91 (t, J = 8,38 Гц, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,92 (dq, J = 12,41, 6,34 Гц, 1H).

[1148] Стадия 6. Реакционную смесь N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амина (530 мг, 1,24 ммоль), порошкообразного железа (348 мг, 6,22 ммоль) и хлорида аммония (333 мг, 6,22 ммоль) в метаноле (10,0 мл) и воде (4,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 70 °С. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией [колонка: 80 г, CH₃CN/H₂O (муравьиная кислота: 0,1%) = 0/1 - 1/2] с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (200 мг, 505 мкмоль, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,56 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,45 (br d, J = 6,60 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (br t, J = 7,95 Гц, 1H), 5,66 (br s, 2H), 3,34 (br d, J = 7,21 Гц, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H).

[1149] Стадия 7. Смесь N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (180 мг, 455 мкмоль), акриловой кислоты (39,3 мг, 546 мкмоль, 37,5 мкл), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (174 мг, 909 мкмоль) и пиридина (71,9 мг, 909 мкмоль, 73,4 мкл) в диметилформамиде (5,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при 25 °С. Фильтровали смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ {колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 42%-70%, 9 мин.} с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (80 мг, 176,04 мкмоль, выход 38,71%, чистота 99%) в виде желтого

твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 450,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,09 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 6,62 (dd, $J = 17,07, 10,19$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 17,07, 1,81$ Гц, 1H), 5,91 - 5,81 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 8,32$ Гц, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H).

Пример 72. Синтез соединения № 78, N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1150] Стадия 1. К раствору 7-фтор-6-нитрохиназолин-4-ола (5,00 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (82,0 г, 689 ммоль, 50,0 мл, 28,8 экв.) по каплям добавляли диметилформаид (175 мг, 2,39 ммоль, 184 мкл, 0,100 экв.) в качестве катализатора. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,44 г, 23,9 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Продукт напрямую использовали на следующей стадии.

[1151] Стадия 2. К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохиназолина (5,44 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в изо-пропанол (100 мл) добавляли 3-хлор-2-фторанилин (3,83 г, 26,3 ммоль, 1,10 экв.). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением желтого твердого вещества, которое растирали с этилацетатом (50,0 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре этилацетатом (20,0 мл), сушили в вакууме с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (8,40 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 12,5$ (br s, 1H), 9,7 - 10,0 (m, 1H), 8,8 - 8,9 (m, 1H), 7,9 - 8,1 (m, 1H), 7,6 (td, $J = 7,46, 1,47$ Гц, 1

H), 7,5 (br t, J = 7,34 Гц, 1 H), 7,3 - 7,4 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 336,9 [M+H]⁺

[1152] Стадия 3. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-6-нитрохиназолин-4-амина (8,40 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформаиде (100 мл) добавляли ацетат калия (12,2 г, 125 ммоль, 5,00 экв.) при 15 °С. Перемешивали смесь при 100 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл). После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (30,0 мл), сушили в вакууме с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (9,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,0 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 7,4 - 7,5 (m, 2 H), 7,2 - 7,3 (m, 1 H), 7,0 - 7,1 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 335,2 [M+H]⁺

[1153] Стадия 4. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ола (9,00 г, 26,9 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (10,6 г, 134 ммоль, 10,9 мл, 5,00 экв.) в дихлорметане (200 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (15,2 г, 53,8 ммоль, 8,87 мл, 2,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1:1~0:1) с получением 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (4,00 г, 7,97 ммоль, выход 30%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,9 (br s, 1 H), 9,7 (br s, 1 H), 8,7 (br d, J = 9,41 Гц, 1 H), 8,1 (br s, 1 H), 7,5 - 7,6 (m, 2 H), 7,3 - 7,4 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 467,2 [M+H]⁺

[1154] Стадия 5. К раствору (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (244 мг, 1,18 ммоль, 1,10 экв.), 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (500 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.), йодида меди (40,8 мг, 214 мкмоль, 0,200 экв.) и триэтиламина (3,63 г, 35,9 ммоль, 4,99 мл, 33,5 экв.) в диметилформаиде (5,00 мл) добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (124 мг, 107 мкмоль, 0,100 экв.) при 15 °С. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 12 часов. Концентрировали реакцию смесь с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (5,00 мл). После фильтрования сушили осадок на фильтре в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1-0:1) с получением (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (300 мг, 573 мкмоль, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,6 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 7,5 - 7,6 (m, 2 H), 7,3 (br t, J = 8,07 Гц, 1 H), 3,6 (br d, J = 10,88 Гц, 2 H), 3,3 - 3,4 (m, 2 H), 2,1 (br s, 2 H), 1,5 (br s, 1 H), 1,4 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 524,4 [M+H]⁺

[1155] Стадия 6. Смесь (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-(((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (300 мг, 573 мкмоль, 1,00 экв.) в 4 М растворе хлороводорода в этилацетате (3,00 мл) перемешивали при 15 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали остаток с получением продукта в форме гидрохлорида, который высвобождали насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл). Органический слой промывали водой (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 7-(((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин) (240 мг, 566 мкмоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,3 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,4 - 7,5 (m, 2 H), 7,3 (t, J = 7,89 Гц, 1 H), 3,0 (d, J = 11,62 Гц, 2 H), 2,7 (br d, J = 11,25 Гц, 2 H), 1,9 (br s, 2 H), 1,6 (t, J = 3,24 Гц, 1 H). MS (ESI) m/z 424,1 [M+H]⁺

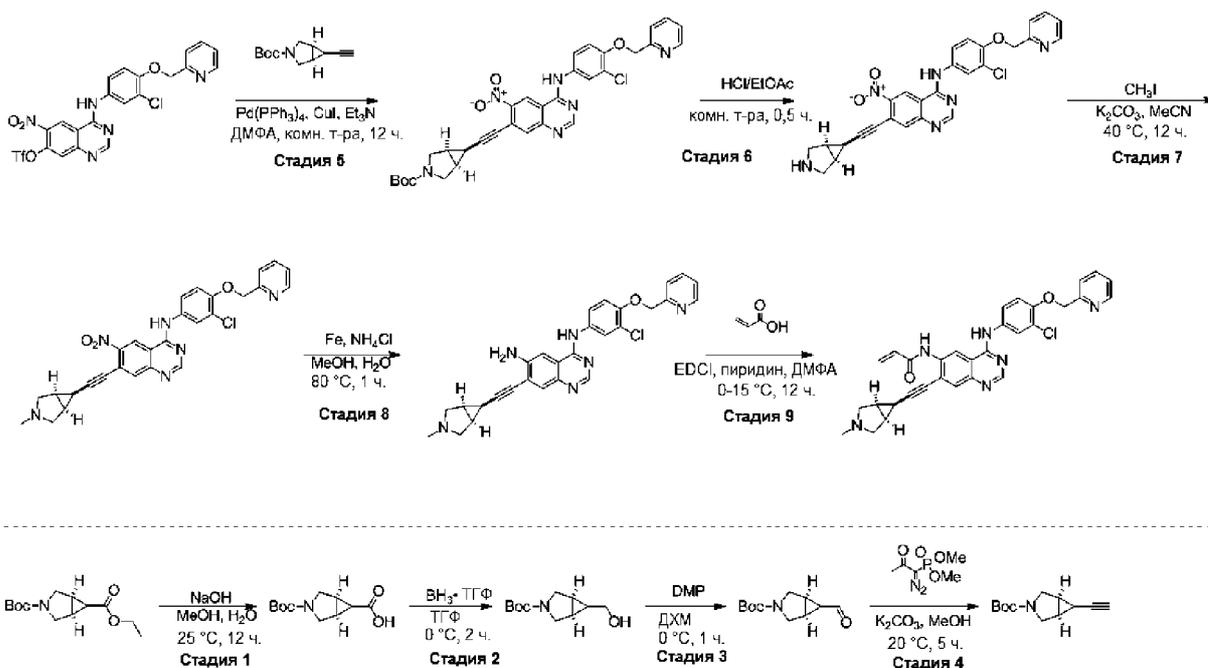
[1156] Стадия 7. К раствору параформальдегида (70,8 мг, 2,36 ммоль, 65,0 мкл, 5,00 экв.) и 7-(((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин) (200 мг, 472 мкмоль, 1,00 экв.) в трифторэтаноле (10,0 мл) добавляли боргидрид натрия (35,7 мг, 944 мкмоль, 2,00 экв.) при 60 °С. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия (1,00 мл) и водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (270 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,1 (br s, 1 H), 8,2 (br s, 1 H), 7,5 - 7,7 (m, 2 H), 7,1 - 7,4 (m, 3 H), 3,0 (br d, J = 8,80 Гц, 2 H), 2,3 (br d, J = 8,56 Гц, 2 H), 2,2 (br s, 3 H), 1,9 - 2,0 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 438,3 [M+H]⁺

[1157] Стадия 8. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (270 мг, 617 мкмоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (371 мг, 6,93 ммоль, 242 мкл, 11,3 экв.) в метаноле (13,0 мл) и воде (13,0 мл) добавляли порошкообразное железо (301 мг, 5,40 ммоль, 8,75 экв.) при 20 °С. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Объединенную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10,0 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут. После фильтрования промывали осадок на фильтре водой (20,0 мл) и экстрагировали фильтрат этилацетатом (2 × 30,0 мл) для выделения продукта. Объединенный органический слой и осадок на фильтре концентрировали с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1-0/1, затем этилацетат/метанол = 5/1) с получением N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (80,0 мг, 196 мкмоль, выход 32%) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (ИЭР) m/z 408,1 [M+H]⁺

[1158] Стадия 9. К раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (70,0 мг, 172 мкмоль, 1,00 экв.) и пиридина (0,500 M, 1,37 мл, 4,00 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (98,7 мг, 515 мкмоль, 3,00 экв.) и акриловую кислоту (0,500 M, 515 мкл, 1,50 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 5 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 10%-40%, 9 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (14,64 мг, 28,0 мкмоль, выход 16%, чистота 97%, муравьиная кислота) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 462,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,1 (br s, 1 H), 9,8 (br s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 8,5 (br s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 7,8 (br s, 1 H), 7,5 (br s, 2 H), 7,3 (br t, J = 7,8 Гц, 1 H), 6,6 (dd, J = 17,2, 10,2 Гц, 1 H), 6,3 (dd, J = 17,2, 1,6 Гц, 1 H), 5,8 (dd, J = 10,4, 1,6 Гц, 1 H), 3,0 (d, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,3 (br d, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 2,0 – 1,9 (m, 2 H), 1,9 - 1,8 (m, 1 H).

Пример 73. Синтез соединения № 79, N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида



[1159] Стадия 1. В смесь (1R,5S,6s)-3-трет-бутил-6-этил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (1,90 г, 7,44 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли гидроксид натрия (893 мг, 22,3 ммоль, 3,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь для удаления метанола, разбавляли водой (30,0 мл), подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой до pH = 4~5. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (1R,5S,6s)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (1,50 г, 6,60 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,7 (д, J = 11,37 Гц, 2 H), 3,5 (шд, J = 11,62 Гц, 2 H), 2,0 (шс, 1 H), 2,0 (д, J = 2,93 Гц, 1 H), 1,7 - 1,8 (м, 1 H), 1,4 (с, 9 H).

[1160] Стадия 2. К раствору (1R,5S,6s)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (1,50 г, 5,94 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (1,00 М, 11,9 мл, 2,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили метанолом (5,00 мл) и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (1R,5S,6s)-3-трет-бутил-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,20 г, 5,63 ммоль, выход 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,6 - 3,7 (м, 2 H), 3,5 - 3,6 (м, 3 H), 3,4 (т, J = 11,00 Гц, 1 H), 1,7 - 1,8 (м, 2

H), 1,4 (с, 9 H), 1,3 (шс, 1 H), 1,2 (квинтет, J = 7,86 Гц, 1 H).

[1161] Стадия 3. К раствору (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (1,20 г, 5,63 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2,63 г, 6,19 ммоль, 1,92 мл, 1,10 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (5,00 мл) и насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/0~4/1) с получением трет-бутил-6-формил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (0,950 г, 4,50 ммоль, выход 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,3 (д, J = 6,24 Гц, 1 H), 3,8 - 4,0 (м, 2 H), 3,6 - 3,7 (м, 2 H), 2,1 - 2,2 (м, 2 H), 1,7 - 1,8 (м, 1 H), 1,4 (с, 9 H).

[1162] Стадия 4. К раствору (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-формил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (0,850 г, 4,02 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,11 г, 8,05 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (20,0 мл) добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,930 г, 4,83 ммоль, 1,20 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением (1R,5S,6r)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (0,700 г, 3,38 ммоль, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,67 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,62 - 3,56 (м, 1H), 3,54 - 3,48 (м, 2H), 1,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 1,83 - 1,76 (м, 2H), 1,64 - 1,59 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

[1163] Стадия 5. К раствору (1R,5S,6r)-трет-бутил-6-этинил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (223 мг, 1,08 ммоль, 1,00 экв.), 4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (600 мг, 1,08 ммоль, 1,00 экв.), йодида меди (41,1 мг, 215 мкмоль, 0,200 экв.) в триэтиламине (5,00 мл) и диметилформамиде (10,0 мл) добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (124 мг, 108 мкмоль, 0,100 экв.) при 15 °С. Продували смесь азотом и перемешивали при 30 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь насыщенным раствором хлорида аммония (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (3 × 30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением (1R,5S,6r)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-

азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 652 мкмоль, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,40 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

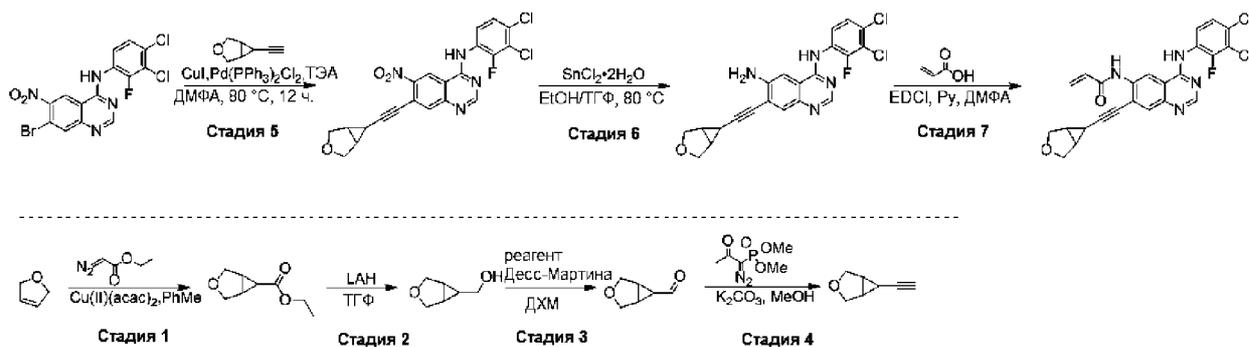
[1164] Стадия 6. Смесь (1R,5S,6r)-трет-бутил-6-((4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 652 мкмоль, 1,00 экв.) в 4 М растворе хлороводорода в этилацетате (10,0 мл) перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. К остатку добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (5,00 мл) и фильтровали, осадок на фильтре перекристаллизовали из метанола (5,00 мл) с получением 7-((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. (спектр протонного ЯМР выглядел неправильным). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,19 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,75 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,32 (br s, 2H), 2,59 (br s, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 3H).

[1165] Стадия 7. К раствору 7-((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (100 мг, 195 мкмоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (135 мг, 975 мкмоль, 5,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли йодметан (0,100 М, 3,00 мл, 1,54 экв.) при 40 °С. Перемешивали смесь при 40 °С в течение 12 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (100 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,6 - 8,7 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (td, J = 7,70, 1,71 Гц, 1H), 7,6 (d, J = 7,83 Гц, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 2H), 7,1 - 7,2 (m, 1H), 7,0 - 7,1 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,6 - 2,6 (m, 4H), 1,9 - 2,0 (m, 1H), 1,9 - 1,9 (m, 2H).

[1166] Стадия 8. К раствору N-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-6-нитрохиназолин-4-амин (100 мг, 190 мкмоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (114 мг, 2,13 ммоль, 74,6 мкл, 11,3 экв.) в метаноле (10,0 мл) и воде (10,0 мл) добавляли порошкообразное железо (92,8 мг, 1,66 ммоль, 8,75 экв.) при 20 °С. Нагревали смесь до 80 °С и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10,0 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (5,00 мл), этилацетатом (30,0 мл). Смесь

экстрагировали этилацетатом (2 × 30,0 мл), а объединенный органический слой промывали водой (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (90,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 497,3 [M+H]⁺ [1167] Стадия 9. К раствору N⁴-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-4,6-диамина (90,0 мг, 181 мкмоль, 1,00 экв.) и пиридина (0,500 М, 1,09 мл, 3,00 экв.) в диметилформамиде (1,80 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (69,4 мг, 362 мкмоль, 2,00 экв.) и акриловую кислоту (0,500 М в диметилформамиде, 435 мкл, 1,20 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 12 часов. Очищали смесь препаративной ВЭЖХС (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-80%, 10 мин) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (этилацетат/этанол = 1:1) с получением неочищенного продукта. Наконец, неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 15%-45%, 9 мин) и лиофилизировали с получением N-(4-((3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)амино)-7-(((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)хиназолин-6-ил)акриламида (21,89 мг, 39,3 мкмоль, выход 22%, чистота 99%) в виде оранжевого твердого вещества. (спектр 2D ЯМР не соответствовал требуемому продукту в должной степени, и было трудно предположить реальную структуру. Возможно, что-то произошло на стадии снятия Вос-защиты). МС (ИЭР) m/z 551,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,3 (br s, 1 H), 8,7 - 8,4 (m, 2 H), 8,1 (s, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 7,9 (td, J = 7,6, 1,6 Гц, 1 H), 7,6 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,4 (dd, J = 6,8, 5,2 Гц, 1 H), 7,3 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 7,1 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,1 - 7,0 (m, 1 H), 6,5 (dd, J = 16,8, 10,2 Гц, 1 H), 6,3 (dd, J = 16,8, 2,0 Гц, 1 H), 6,1 (s, 1 H), 5,8 - 5,7 (m, 1 H), 5,2 (s, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 2,8 - 2,6 (m, 4 H), 2,0 - 1,9 (m, 1 H), 1,9 - 1,8 (m, 2 H).

Пример 74. Синтез соединения № 80, N-(7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-ил)этинил)-4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)хиназолин-6-ил)акриламида



[1168] Стадия 1. К перемешанной суспензии 2,5-дигидрофурана (10,0 г, 143 ммоль, 10,8 мл, 1,00 экв.) и ацетилацетоната меди (II) (747 мг, 2,85 ммоль, 0,02 экв.) в толуоле (100 мл) при 90 °С добавляли этил-2-диазоацетат (19,5 г, 171 ммоль, 17,9 мл, 1,20 экв.) в течение 0,5 часа (цвет раствора изменился с голубого на коричневый). После завершения добавления охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры (25 °С) и перемешивали в течение 1,5 часа. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением этил-3-оксабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилата (8,00 г, 51,2 ммоль, выход 35,90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,77 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,18 (dd, J = 1,0, 1,6 Гц, 2H), 1,62 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[1169] Стадия 2. К раствору этил-3-оксабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилата (8,00 г, 51,2 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) по частям добавляли алюмогидрид лития (1,94 г, 51,2 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. После добавления перемешивали смесь при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 часа. Реакцию гасили, медленно и по частям добавляя 10 г декагидрата сульфата натрия, продолжали перемешивание еще 1 час после ослабления бурной реакции. Добавляли сульфат натрия и удаляли твердые вещества фильтрацией, промывали свежим тетрагидрофураном и выпаривали растворители. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением 3-оксабицикло[3,1,0]гексан-6-илметанола (3,00 г, выход 51,31%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3,90 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,55 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,12 (tt, J = 3,5, 7,1 Гц, 1H).

[1170] Стадия 3. К раствору 3-оксабицикло[3,1,0]гексан-6-илметанола (2,80 г, 24,5 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (200 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (15,6 г, 36,8 ммоль, 1,50 экв.) при 25 °С. После добавления перемешивали смесь при комнатной температуре (25 °С) в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением 3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-карбальдегида (2,10 г, 18,7 ммоль, выход 76,35%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,43 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,32 (dt, J = 1,2, 2,2 Гц, 2H), 1,96 (q, J = 3,2 Гц, 1H).

[1171] Стадия 4. К раствору 3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-карбальдегида (0,300 г, 2,68 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) по частям добавляли карбонат калия (554 мг, 4,01 ммоль, 1,50 экв.) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (616 мг, 3,21 ммоль, 1,20 экв.) при 25 °С. После добавления перемешивали смесь при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали петролейным эфиром (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 6-этинил-3-оксабицикло[3,1.0]гексана (50,0 мг, 462,37 мкмоль, выход 17,28%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 3,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,90 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 1,30 - 1,28 (m, 1H).

[1172] Стадия 5. К раствору 7-бром-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (0,500 г, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) и 6-этинил-3-оксабицикло[3,1.0]гексана (375 мг, 3,47 ммоль, 3,00 экв.) в диметилформамиде (5,00 мл) по частям добавляли йодид меди (I) (44,1 мг, 231 мкмоль, 0,20 экв.), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (81,2 мг, 115 мкмоль, 0,10 экв.) и триэтиламин (234 мг, 2,31 ммоль, 322,17 мкл, 2,00 экв.) при 25 °С. После добавления перемешивали смесь при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 50%-80%, 10,5 мин) с получением 7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (0,3 г, 261,29 мкмоль, выход 22,58%, чистота 40%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (ИЭР) m/z 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

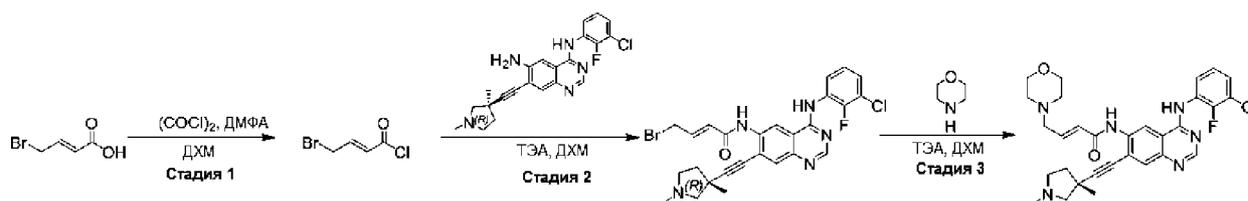
[1173] Стадия 6. К перемешиваемому раствору 7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (0,25 г, 544,36 мкмоль, 1,00 экв.) в этиловом спирте (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) по частям добавляли дигидрат хлорида олова (614,16 мг, 2,72 ммоль, 5,00 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь

при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)хиназолин-4,6-диамина (0,08 г, 186,36 мкмоль, выход 34,24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,31 (br s, 1H), 7,53 (br t, J = 8,2 Гц, 2H), 7,36 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (br s, 1H), 3,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,64 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 2,08 (br d, J = 2,2 Гц, 2H), 1,47 (t, J = 3,2 Гц, 1H)

[1174] Стадия 7. К раствору 7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-N⁴-(3,4-дихлор-2-фторфенил)хиназолин-4,6-диамина (50,0 мг, 116,48 мкмоль, 1,00 экв.) и акриловой кислоты (16,8 мг, 232,95 мкмоль, 15,99 мкл, 2,00 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (111,64 мг, 582,38 мкмоль, 5,00 экв.) и пиридин (46,07 мг, 582,38 мкмоль, 47,01 мкл, 5,00 экв.) при 25 °С. Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 35%-65%, 10,5 мин) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением

N-(7-(3-оксабицикло[3,1.0]гексан-6-илэтинил)-4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)хиназолин-6-ил)акриламида (5,5 мг, 11,38 мкмоль, выход 9,77%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 483,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,36 (dd, J = 1,9, 9,0 Гц, 1H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 6,44 - 6,28 (m, 1H), 5,95 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,18 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 1,67 (t, J = 3,2 Гц, 1H).

Пример 75. Синтез соединения № 81 ((R,E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-морфолинобут-2-енамида)



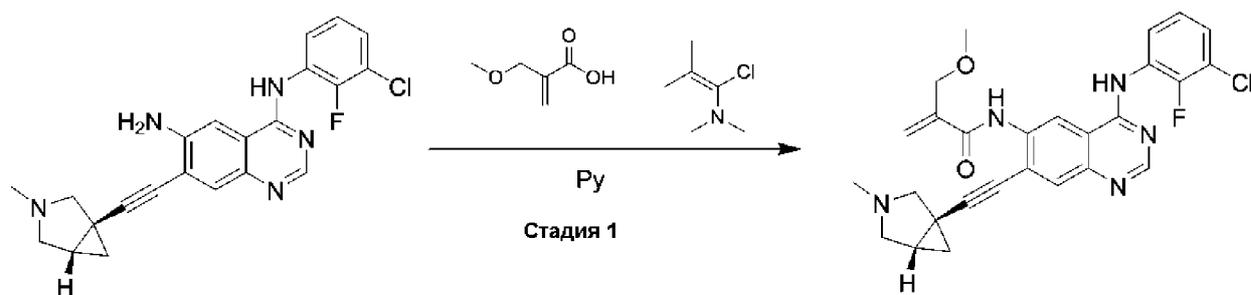
[1175] Стадия 1. К смеси (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (500 мг, 3,03 ммоль) в

дихлорметане (5,0 мл) и диметилформамиде (11,1 мг, 152 мкмоль) добавляли оксалилдихлорид (769 мг, 6,06 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь с получением (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорида (550 мг, выход 98%) в виде желтого маслянистого вещества.

[1176] Стадия 2. К смеси N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (40,0 мг, 98 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) и триэтиламинe (29,6 мг, 293 мкмоль) медленно добавляли (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (0,1 М, 1,95 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 10 минут с получением (Е)-4-бром-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (54,3 мг, выход 99%) в виде желтого раствора. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 558,0;

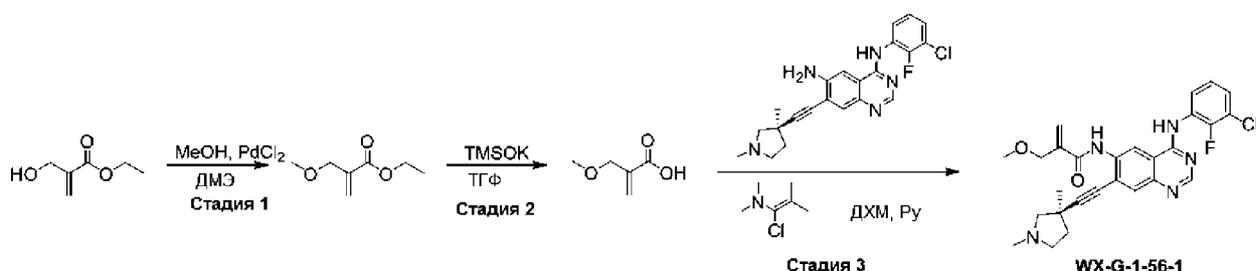
[1177] Стадия 3. К смеси (Е)-4-бром-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]бут-2-енамида (54,3 мг, 97,5 мкмоль) и морфолина (0,2 М, 975 мкл) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли триэтиламин (19,7 мг, 195 мкмоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 12 часов. Реакционный растворитель удаляли, пропуская поток азота. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 12 мин) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 8 мин) с получением (Е)-N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-4-морфолино-бут-2-енамида (3,7 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 563,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,38 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 6,92 - 6,77 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 7,6, 16,4 Гц, 1H), 5,67 (dd, J = 10,8, 18,0 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,12 (br d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 1H), 3,21 (t, J = 12,8 Гц, 1H), 3,04 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 2,83 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 1H), 1,58 (d, J = 12,4 Гц, 1H).

Пример 76. Синтез соединения № 82 (N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-(метоксиметил)акриламида)



[1178] Стадия 1. К смеси 2-(метоксиметил)проп-2-еновой кислоты (140 мг, 1,20 ммоль) в дихлорметане (5 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (177,2 мг, 1,32 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор медленно добавляли к раствору N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (100 мг, 245,2 мкмоль) в пиридине (0,2 мл) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 4 часов. После завершения концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 40%-70%, 12 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1.0]гексан-1-ил]этинил]хиназолин-6-ил]-2-(метоксиметил)проп-2-енамида (15 мг, выход 8,64%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 506,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30 - 7,26 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,12 - 3,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,94 - 2,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97 - 1,93 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H).

Пример 77. Синтез соединения № 83 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-(метоксиметил)акриламида)



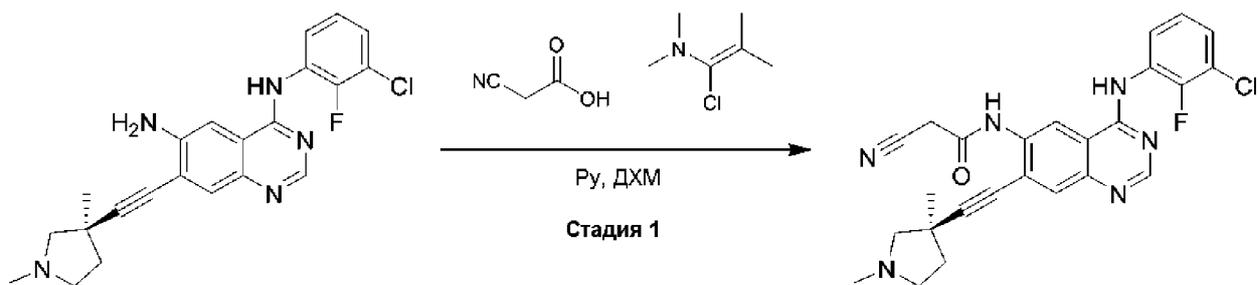
[1179] Стадия 1. К смеси этил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноата (2 г, 15,37 ммоль) и MeOH (2,46 г, 76,84 ммоль) в ДМЭ (40 мл) одной порцией добавляли PdCl₂ (272,51 мг, 1,54 ммоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 50 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир) с получением этил-2-(метоксиметил)проп-2-еноата (1,2 г, выход 54,16%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,33 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,30 – 4,20 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 1,26 (т, $J = 8,0$ Гц, 3H).

[1180] Стадия 2. К смеси этил-2-(метоксиметил)проп-2-еноата (110 мг, 763,00 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) одной порцией добавляли TMSOK (195,77 мг, 1,53 ммоль) при 25 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 часов. После завершения гасили реакционную смесь, используя 5 мл воды при 25 °С, затем доводили до $\text{pH} = 8$ с помощью 0,1 н. водного раствора NaHCO_3 и промывали этилацетатом (8 мл x 2). Водные слои доводили до $\text{pH} = 5$, используя 0,1 н. водный раствор HCl , и экстрагировали этилацетатом (8 мл x 3), сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(метоксиметил)проп-2-еновой кислоты (73 мг, 628,69 мкмоль, выход 82,40%) в виде бесцветного маслянистого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 117,1;

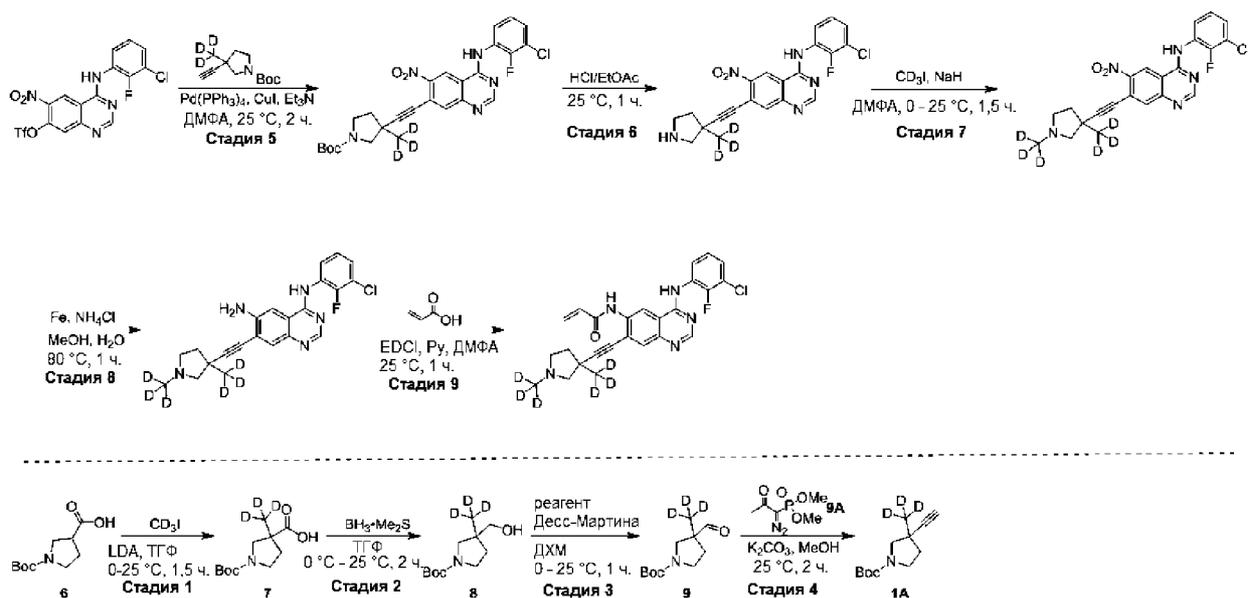
[1181] Стадия 3. К смеси 2-(метоксиметил)проп-2-еновой кислоты (70 мг, 602,85) в дихлорметане (2 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (88,61 мг, 663,14 мкмоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Полученный раствор медленно добавляли к раствору N^4 -(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]хиназолин-4,6-диамина (200 мг, 487,94 мкмоль) в пиридине (617,54 мг, 630,14 мкл) при 25 °С. Перемешивали смесь при 50 °С в течение 4 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ацетонитрил]; В%: 35%-60%, 12 мин) с получением N-[4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]-хиназолин-6-ил]-2-(метоксиметил)проп-2-енамида (5,1 мг, выход 2,06%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,2; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 - 7,48 (m, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,30 - 7,20 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

Пример 78. Синтез соединения № 84 ((R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-цианоацетамида)



[1182] Стадия 1. К раствору 2-цианоуксусной кислоты (125 мг, 1,46 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (196 мг, 1,46 ммоль, 194 мкл) при 25 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа, затем полученную смесь добавляли к раствору N4-(3-хлор-2-фторфенил)-7-[2-[(3R)-1,3-диметилпирролидин-3-ил]этинил]-хиназолин-4,6-диамина (200 мг, 488 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) и пиридине (38,6 мг, 488 мкмоль, 39,4 мкл) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. После завершения концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 25%-45%, 8 мин) с получением (R)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-((1,3-диметилпирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-2-цианоацетамида (12 мг, выход 5,16%) в виде коричневого твердого вещества. m/z ЭР+ [M+H]⁺ 477,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,46 (s, 3H).

Пример 79. Синтез соединения D-1 (N-(7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-4-(3-хлор-2-фторанилино)хиназолин-6-ил)проп-2-енамида)



[1183] Стадия 1. К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (15,0 г, 69,7 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 М, 87,1 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем в полученную смесь по каплям добавляли йодметан-d₃ (20,2 г, 139 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Гасили смесь водой (200 мл). Затем в полученную смесь добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH = 8 - 9 и разбавляли этилацетатом (100 мл). Водную фазу промывали этилацетатом (2 × 200 мл) и затем подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой до pH = 3 - 4, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органические слои сушили над насыщенным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-трет-бутоксикарбонил-3-(тридегтериометил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (17,0 г, неочищенная) в виде желтого маслянистого вещества

[1184] Стадия 2. К раствору 1-трет-бутоксикарбонил-3-(тридегтериометил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (17,0 г, 73,2 ммоль) в тетрагидрофуран (200 мл) по каплям добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (10 М, 11,0 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Гасили смесь метанолом (200 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-(тридегтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (7,00 г, выход 44%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,41 (br d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,97 (br dd, J = 11,2, 17,2 Гц, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

[1185] Стадия 3. К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-3-(тридегтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (7,00 г, 32,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (20,4 г, 48,1 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-3-формил-3-(тридегтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (9,00 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[1186] Стадия 4. К раствору трет-бутил-3-формил-3-(тридегтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (9,00 г, 41,6 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (17,3 г, 125 ммоль) в метаноле (60 мл) по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (10,4 г, 54,1 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на

силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-3-этинил-3-(тридейтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (3,00 г, выход 34%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,64 - 3,46 (m, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,10 (td, J = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)

[1187] Стадия 5. К раствору 4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-нитрохиназолин-7-илтрифторметансульфоната (2,00 г, 4,28 ммоль), трет-бутил-3-этинил-3-(тридейтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,71 ммоль) в триэтиламинe (15,0 мл) и диметилформамиде (15 мл) одной порцией добавляли тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (495 мг, 428 мкмоль) и йодид меди (I) (81,6 мг, 429 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил-3-(2-(4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-(тридейтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,12 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (br t, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). m/z ES⁺ [M+H]⁺ 529,2.

[1188] Стадия 6. К раствору трет-бутил-3-(2-(4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-нитрохиназолин-7-ил)этинил)-3-(тридейтериометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,12 г, 2,12 ммоль) в метаноле (5,0 мл) по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 5,00 мл). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(2-(3-(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4-амина (900 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР⁺ [M+H]⁺ 429,1;

[1189] Стадия 7. К раствору N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитро-7-(2-(3-(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)хиназолин-4-амина (900 мг, 2,10 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) по частям добавляли гидрид натрия (252 мг, 6,30 ммоль, чистота 60%) при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем в смесь по каплям добавляли тридейтерио(йод)метан (365 мг, 2,52 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Гасили смесь насыщенным раствором хлорида аммония (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30,0 мл). Объединенный органический слой промывали

насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от петролейный эфир / этилацетат = 2/1 до этилацетат / метанол = 10/1) с получением 7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (300 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 446,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,92 - 10,31 (m, 1H), 9,47 - 9,19 (m, 1H), 8,74 - 8,47 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (br t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,78 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,23 (ddd, J = 5,6, 7., 12,8 Гц, 1H), 1,88 (td, J = 7,2, 12,4 Гц, 1H).

[1190] Стадия 8. К раствору 7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-нитрохиназолин-4-амин (270 мг, 606 мкмоль) и хлорида аммония (162 мг, 3,03 ммоль) в метаноле (8,0 мл) и воде (2,0 мл) по частям добавляли порошкообразное железо (169 мг, 3,03 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 часа. В смесь добавляли метанол (50 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)хиназолин-4,6-диамина (270 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 416,1;

[1191] Стадия 9. К раствору 7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-N⁴-(3-хлор-2-фторфенил)хиназолин-4,6-диамина (270 мг, 649 мкмоль), акриловой кислоты (60,8 мг, 844 мкмоль, 57,9 мкл) и пиридина (205 мг, 2,60 ммоль) в диметилформамиде (4,0 мл) по частям добавляли гидрохлорид 1-(3-диметил аминопропил)-3-этилкарбодиимида (498 мг, 2,60 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 часа. Фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; В%: 30%-60%, 10 мин), и лиофилизировали с получением N-(7-(2-(1,3-бис(тридейтериометил)пирролидин-3-ил)этинил)-4-(3-хлор-2-фторанилино)хиназолин-6-ил)проп-2-енамида (31,0 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. m/z ЭР+ $[M+H]^+$ 470,4; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 - 9,95 (m, 1H), 9,76 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 10,4, 17,2 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 2,0, 17,2 Гц, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 1H), 2,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H).

Пример 80. Биологическая активность соединений согласно настоящему описанию

[1192] Биологическую активность соединений согласно настоящему изобретению определяли с помощью анализа, описанного в данном документе.

[1193] Получение ретровируса: Мутанты EGFR субклонировали в рMXs-IRES-бластицидин (RTV-016, Cell Biolabs, Сан-Диего, штат Калифорния). Ретровирусный вектор экспрессии ретровируса получали посредством временной трансфекции клеток НЕК 293Т ретровирусным вектором экспрессии с мутантным EGFR рMXs-IRES-бластицидин (RTV-016, Cell Biolabs), вектором рCMV-Gag-Pol и вектором оболочки рCMV-VSV-G. Вкратце, клетки НЕК 293Т/17 высевали в 100-миллиметровую пластину с коллагеновым покрытием (354450, Corning Life Sciences, Тьюксбери, штат Массачусетс) (4×10^5 на планшет) и инкубировали в течение ночи. На следующий день ретровирусные плазмиды (3 мкг мутанта по EGFR, 1,0 мкг рCMV-Gag-Pol и 0,5 мкг рCMV-VSV-G) смешивали в 500 мкл Optimem (31985, Life Technologies). Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли в среду Optimem, содержащую трансфекционный реагент липофектамин (11668, Invitrogen), и инкубировали в течение 20 минут. Затем смесь по каплям добавляли к клеткам НЕК 293Т. На следующий день среду заменяли свежей культуральной средой и собирали ретровирус через 24 и 48 часов.

[1194] Получение стабильных клеточных линий с мутантным EGFR: Клетки ВаF3 (1,5E5 клеток) инфицировали, используя 1 мл вирусной надосадочной жидкости, дополненной полибренном в концентрации 8 мкг/мл, посредством центрифугирования в течение 30 минут при 1000 об./мин. Клетки помещали в инкубатор при 37 °C на ночь. Затем клетки центрифугировали в течение 5 минут для осаждения клеток. Удаляли надосадочную жидкость и повторно инфицировали клетки, используя 1 мл свежей вирусной надосадочной жидкости, дополненной полибрином в концентрации 8 мкг/мл, посредством центрифугирования в течение 30 минут при 1000 об./мин. Клетки помещали в инкубатор при 37 °C на ночь. Затем клетки выдерживали в среде RPMI, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 2% L-глутамина, с содержанием ИЛ-3 10 нг/мл. Через 48 часов клетки отбирали для ретровирусного инфицирования в 10 мкг/мл бластицидина в течение одной недели. Популяции, устойчивые к бластицидину, дважды промывали фосфатно-солевым буферным раствором перед посевом в среде, не содержащей ИЛ-3, для отбора для ИЛ-3-независимого роста.

[1195] Анализ клеточной пролиферации: Клеточные линии ВаF3 повторно суспендировали в концентрации 1,3E5 клеток/мл в среде RPMI, содержащей 10%

инактивированной нагреванием FBS, 2% L-глутамина и 1% пенициллина/стрептавидина, и распределяли в трех повторностях (17,5Е4 клеток/лунка) на 96-луночные планшеты. Для определения влияния лекарственного соединения на пролиферацию клеток инкубировали клетки в течение 3 дней в присутствии контрольной среды или экспериментального лекарственного соединения в различных концентрациях. Ингибирование роста клеток определяли посредством люминесцентного количественного определения содержания внутриклеточного АТФ, используя CellTiterGlo (Promega) в соответствии с протоколом, предоставленным производителем. Сравнение количества клеток на 0 день и через 72 часа после обработки лекарственным соединением использовали для построения кривых зависимости ответа от дозы. Определяли количество жизнеспособных клеток и нормализовали по контрольным образцам, обработанным средой-носителем. Ингибирование пролиферации по сравнению с контрольными образцами, обработанными средой-носителем, выражали в долях от 1 и наносили на график, используя программное обеспечение PRISM[®] (Graphpad Software, Сан-Диего, штат Калифорния). Значения EC₅₀ определяли с помощью того же приложения.

[1196] Анализ клеточного белка: Экстракты клеток получали с помощью детергентного лизисного раствора (RIPA, R0278, Sigma, Сент-Луис, штат Миссури), содержащего 10 мМ йодацетамида (786-228, G-Biosciences, Сент-Луис, штат Миссури), коктейли ингибитора протеазы (P8340, Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) и ингибиторов фосфатазы (P5726, P0044, Sigma, Сент-Луис, штат Миссури). Концентрацию растворимого белка определяли с помощью анализа микро-BSA (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс). Иммунодетекцию белка проводили с помощью электрофоретического переноса разделенных по ДНС-ПААГ белков в нитроцеллюлозу, инкубации с антителом и хемилюминесцентного обнаружения второй стадии. Нитроцеллюлозные мембраны блокировали с помощью 5% нежирного сухого молока в TBS и инкубировали в течение ночи с первичным антителом в 5% бычьим сывороточном альбумине. Использовали следующие первичные антитела компании Cell Signaling Technology в разведении 1:1000: фосфо-EGFR[Y1173] и общий EGFR. Антитело к β-актину, использованное в качестве контроля для определения содержания белка, приобретали у компании Sigma Chemicals. Вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, приобретали у компании Cell Signaling Technology и использовали в разведении 1:5000. Вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, инкубировали в нежирном сухом молоке в течение 1 часа. Хемилюминесцентный реагент SuperSignal (Pierce Biotechnology) использовали в соответствии с указаниями производителя, а блоты визуализировали с применением анализатора изображений Alpha Innotech и программного обеспечения AlphaEaseFC (Alpha Innotech, Сан-Леандро, штат

Калифорния).

[1197] Измеренные значения IC50 соединений согласно настоящему описанию представлены ниже в таблице А (А представляет собой значение IC50 ≤ 50 нМ; В представляет собой значение IC50 > 50 нМ и ≤ 100 нМ; С представляет собой значение IC50 > 100 нМ и ≤ 500 нМ; и D представляет собой значение IC50 > 500 нМ).

Таблица А

№ соединения	EGFR				HER2	
	EGFR дикого типа	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
1	B	A	C	B	B	C
2	C	A	C	B	B	C
3	B	A	C	B	B	C
4	B	A			C	C
5	A	A			C	C
6	D	B			C	D
7	A	A			B	C
8	A	A			B	C
10	C	A			C	D
11	C	A			C	C
12	D	A	A	A	A	A
13	C	A			A	A
14	D	A			A	B
16	D	B			A	C
17	A	A			C	C
18		A			A	
19	C	D			B	D
20	C	A			A	
21	A	C			C	D
22		D			D	
23	B	D			C	
24	D	B			C	
25	C	D			D	D
26	B	A			B	C

№ соединения	EFGR				HER2	
	EGFR дикого типа	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
27	C	D				D
28	D	A				A
29	C	C				D
30	B	A				B
31	A	B				C
32	D	A				D
33	A	A				A
34	A	A				A
35	A	A				A
36	A	A				A
37	A	A			C	C
38	B	A				C
39	B	D				D
40	C	A				C
41	C	A	C	C		A
42	A	A				A
43	A	D				D
44	A	A				A
45	C	A			C	D
46	C	A			C	D
47	D	C			D	D
48	C	C			C	D
49	B	A			B	C
50	B	A			B	C
51	B	A			A	C
52	C	A			B	C
53	C	C			C	D
54	D	B			C	D
55	D	C			C	D
56	C	A			C	D

№ соединения	EFGR				HER2	
	EGFR дикого типа	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
57	A	D			D	D
58	C	A			B	D
59	C	A			C	D
60	C	A			B	C
61	D	C			B	C
62	D	C			C	D
63	C	A			C	D
64	C	A			C	C
65	C	A			B	C
66	D	A			C	D
67	D	B			A	C
68	D	C			D	D
69	C	A			C	D
70	B	A			A	A
71	D	A			A	C
72	D	A			A	B
73	B	A			A	C
74	C	A			B	D
75	C	A			C	D
76	D	C			B	C
77	A	A			A	C
78	A	A			A	C
79	D	D			D	D
80	B	A			B	C
81		C			D	D
84	D	D				D

[1198] Измеренные значения IC50 соединений согласно настоящему описанию также представлены ниже в таблице В ниже (А представляет собой значение IC50 ≤ 10 нМ; В представляет собой значение IC50 > 10 нМ и ≤ 25 нМ; С представляет собой значение

IC50 > 25 нМ и ≤ 50 нМ; и D представляет собой значение IC50 > 50 нМ).

Таблица В

№ соединения	EGFR					
	EGFR дикого типа	EGFR V3	EGFR V2	EGFR V6	EGFR A289V	EGFR G598V
37	C	B	A	A	A	A

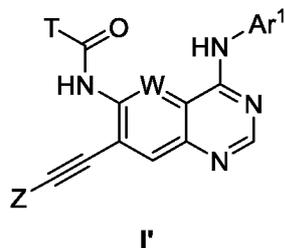
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[1199] Подробности одного или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены в описании, представленном выше. Описаны предпочтительные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе включают ссылки на множественное число, если контекст явно не предусматривает иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в той области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены посредством ссылки.

[1200] Изложенное выше описание представлено лишь для иллюстрации и не предназначено для ограничения настоящего изобретения точной описанной формой, и оно ограничено лишь формулой изобретения, прилагаемой к данному описанию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀, циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ,

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -OR^{Ala}, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ala} , и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, -OH или -NH₂.

2. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение представлено формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH или N;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил; где -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3 или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Za} ;

каждый R^{Za} независимо представляет собой галоген, CN, -OH, -NH₂, -O-(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ;

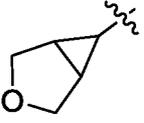
каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$, $C_2-C_6 \text{ алкинил}$, $C_3-C_{10} \text{ циклоалкил}$, $C_6-C_{10} \text{ арил}$, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^{Ala}$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Ala} ; и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $C_1-C_6 \text{ алкил}$, $C_2-C_6 \text{ алкенил}$ или $C_2-C_6 \text{ алкинил}$ необязательно замещен одним или более R^{Alb} ; и

каждый R^{Alb} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$ или $-NH_2$;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой $C_6-C_{10} \text{ арил}$, необязательно замещенный одним или более галогенами.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение представлено формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{Al} независимо представляет собой галоген, $-OR^{Ala}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{Ala} ; и

каждый R^{Ala} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; где C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение представлено формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

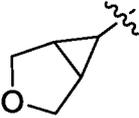
T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{Al} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-OR^{A1a}$ или $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{A1a} , и

каждый R^{A1a} независимо представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил; где C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами;

при условии, что если Z представляет собой , то Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение представлено формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z ;

каждый R^Z независимо представляет собой галоген, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$;

Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение представлено формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

W представляет собой CH ;

Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами;

T представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более 6-членными гетероциклоалкилами; и

Ar¹ представляет собой C₆ арил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что W представляет собой СН.

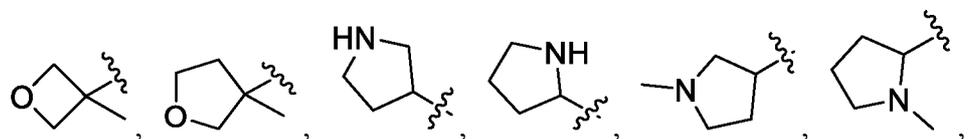
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^Z; и

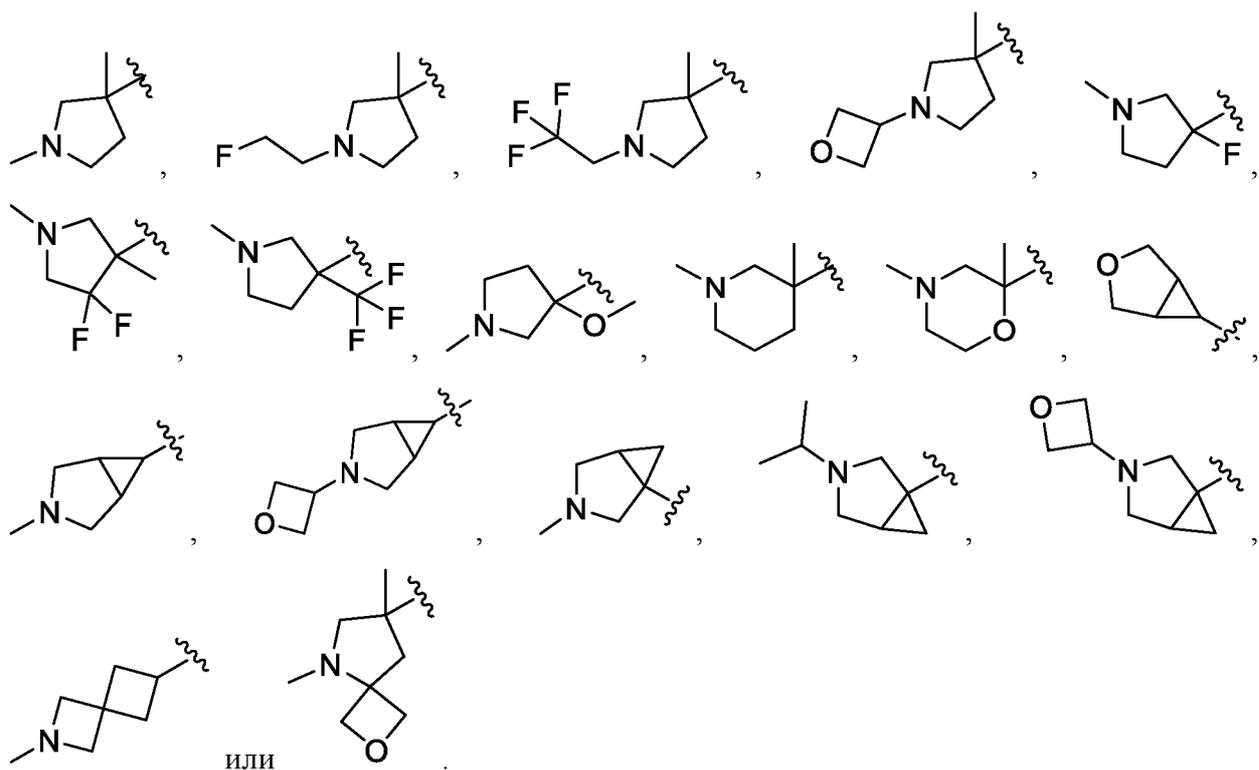
каждый R^Z независимо представляет собой галоген, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил; где -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, причем оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z.

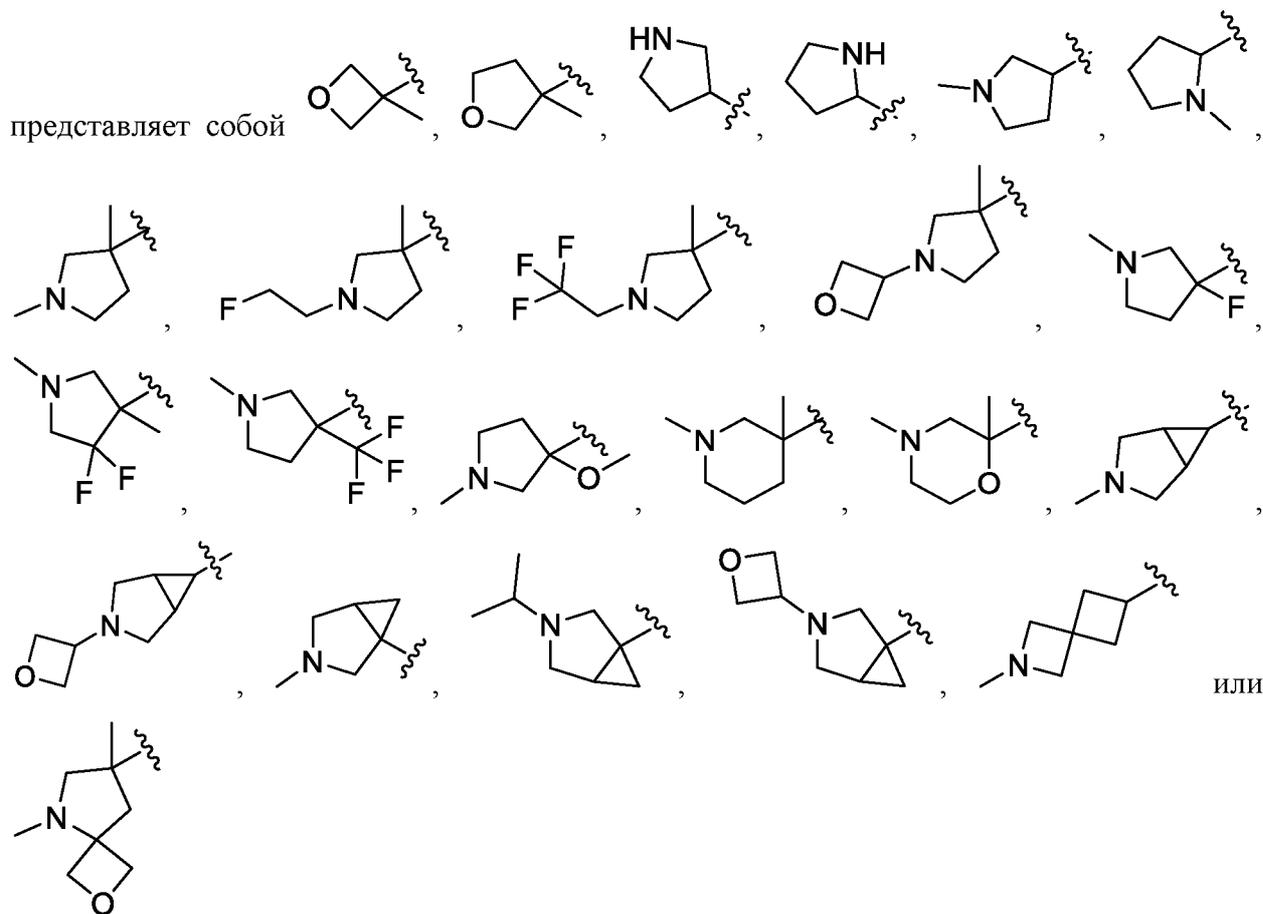
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-оксабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил, причем оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 2-азаспиро[3,3]гептанил или 2-окса-5-азаспиро[3,4]октанил необязательно замещен одним или более R^Z.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z

представляет собой 



12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z



13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой галоген.
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой F или Cl.
15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{Za} .
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой $-OCH_3$.
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой C_1-C_6 алкил.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой метил, этил или пропил.
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами.
20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой CF_3 .
21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{Za} .
22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^Z представляет собой оксетанил.
23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или

C_2-C_6 алкинил; причем $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ;

каждый R^T независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{Ta} ; и

каждый R^{Ta} независимо представляет собой галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^T ; и

каждый R^T независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил) или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-C(=O)OH$.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой $-O-(C_1-C_6)$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^T .

27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^T .

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более R^T.

29. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₁-C₆ алкил.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более галогенами.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой -CHFCl.

32. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₂-C₆ алкенил.

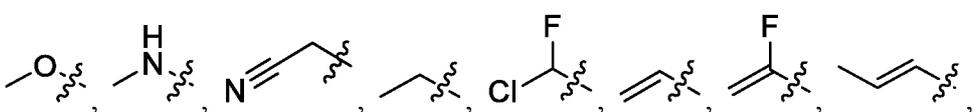
33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более -OH, -O-(C₁-C₆ алкилами), -N(C₁-C₆ алкил)₂, или 3-10-членными гетероциклоалкилами; причем 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более -C(=O)OH.

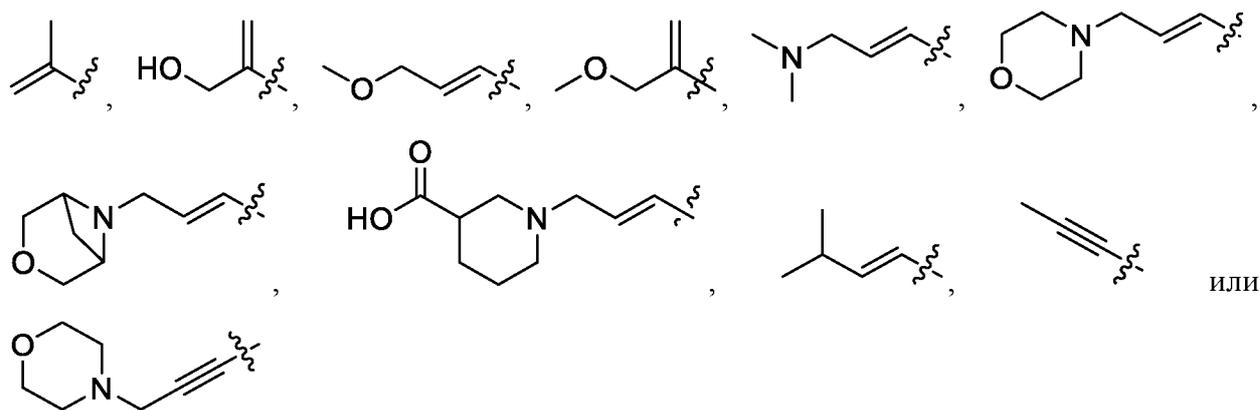
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой C₂-C₆ алкинил.

35. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой пропинил.

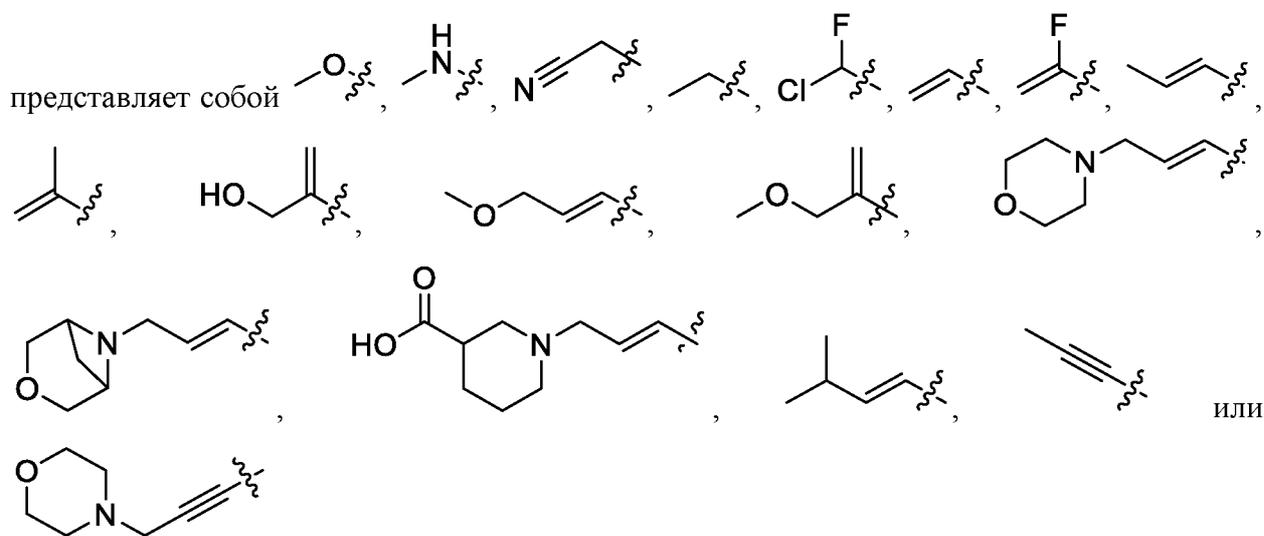
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T представляет собой пропинил, замещенный одним или более 3-10-членными гетероциклоалкилами.

37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T

представляет собой 



38. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что T



39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой галоген.

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой CN, -OH или $-NH_2$.

41. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

42. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^T представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, замещенным одним или более $C(=O)OH$.

43. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{Ta} представляет собой $C(=O)OH$.

44. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, CN , $-OH$, $-NH_2$, $-OR^{A1a}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1a} ,

каждый R^{A1a} независимо представляет собой, CN , $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; где $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более R^{A1b} ; и

каждый R^{A1b} независимо представляет собой галоген, CN , $-OH$ или $-NH_2$.

45. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой C_6-C_{10} арил, замещенный одним или более R^{A1} .

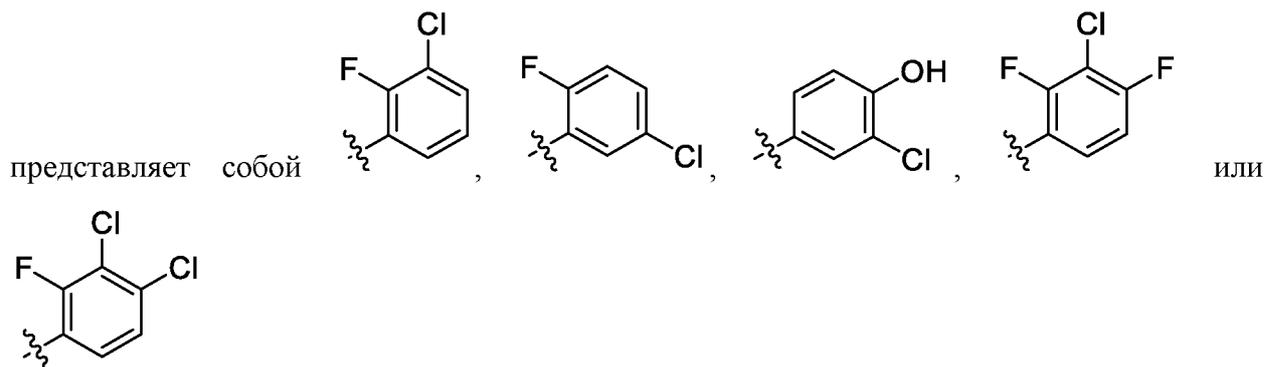
46. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами.

47. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, замещенный одним F и одним Cl .

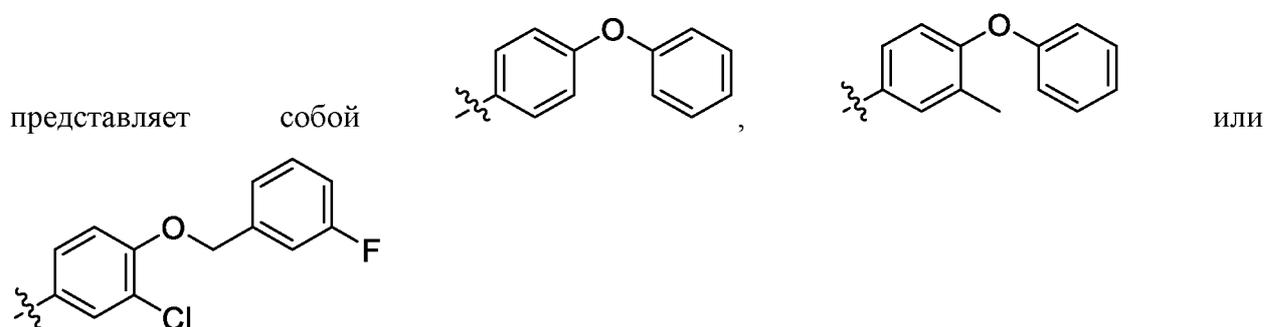
48. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, причем фенил дополнительно замещен $-O-(C_6-C_{10})$ арилом) или $-O-(5-10-членным)$ гетероарилом); при этом $-O-(C_6-C_{10})$ арил) или $-O-(5-10-членный)$ гетероарил) необязательно замещен одним или более галогенами.

49. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, причем фенил дополнительно замещен $-O-$ фенилом или $-O-$ пиридином; при этом $-O-$ фенил или $-O-$ пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

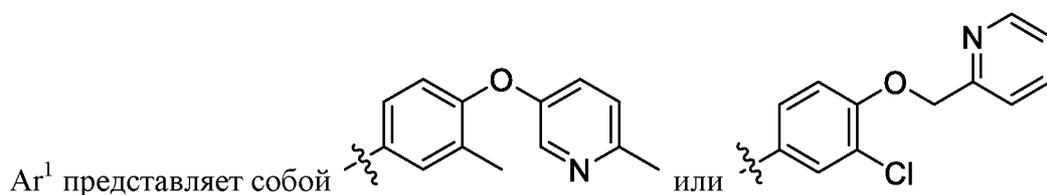
50. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ag^1



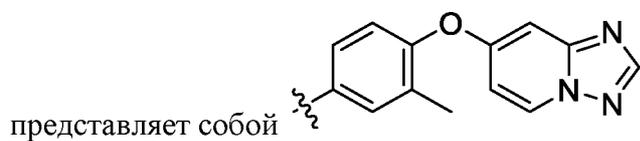
51. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ag^1



52. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ag^1



53. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ag^1



54. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой галоген.

55. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{A1} представляет собой Cl.

56. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой –О-фенил или –О-пиридинил; причем –О-фенил или –О-пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

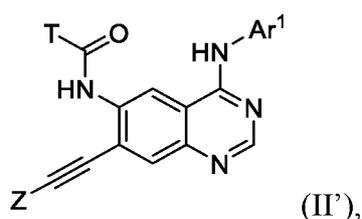
57. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1} представляет собой -O-CH₂-фенил или -O-CH₂-пиридинил, причем -O-CH₂-фенил или -O-CH₂-пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

58. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1a} представляет собой фенил или пиридинил; причем фенил или пиридинил необязательно замещен одним или более галогенами.

59. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1b} представляет собой галоген.

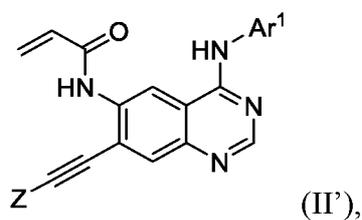
60. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{A1b} представляет собой F, и по меньшей мере один R^{A1b} представляет собой Cl.

61. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (II'):



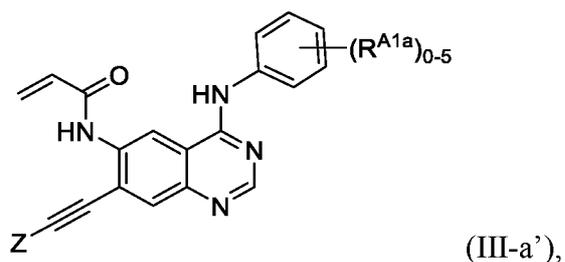
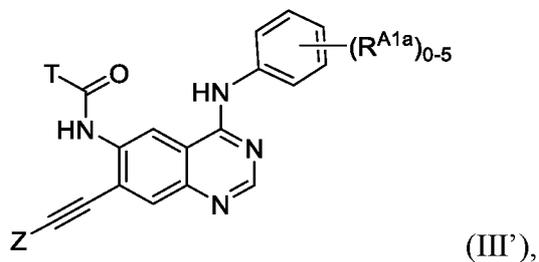
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

62. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (II''):



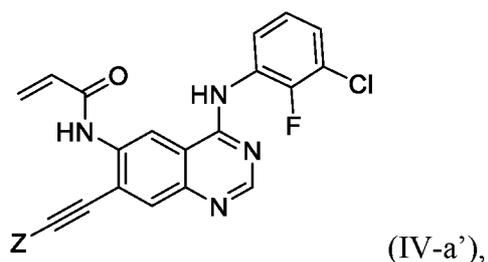
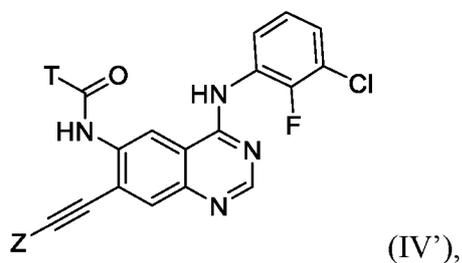
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

63. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (III') или (III'-a):



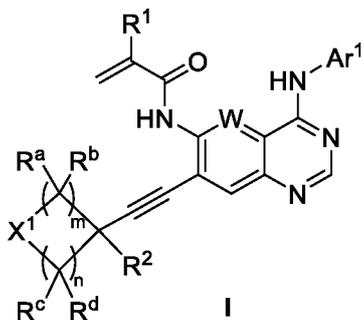
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

64. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IV') или (IV'-a):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

65. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

W представляет собой CH или N;

X¹ представляет собой -O-, -S-, -NR³-;

R^a, R^b независимо друг от друга представляют собой водород, C₁₋₄ алкил, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с X¹, если X¹ представляет собой NR³, или один из R^a представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²;

RR^c, R^d независимо друг от друга представляют собой водород или C₁₋₄ алкил;

R¹ представляет собой H или F;

R² представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, или представляет собой -(CH₂)_q-, который образует кольцо с R³ или с одним из R^a;

R³ представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой -(CH₂)_p-, который образует кольцо с R²;

m равен 1, 2 или 3;

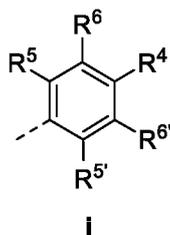
n равен 0, 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 0, 1 или 2, и

Ar¹ представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, -CF₃, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, гидроксид-С₁₋₅ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-С₆ арила, C₁₋₆ алкокси-С₅₋₆ гетероарила, амина, амина-С₁₋₄ алкила, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ аминал-С₆ арила, C₁₋₆ аминал-С₅₋₆ гетероарила, C₁₋₆ алкоксикарбонила, C₁₋₆ алкоксиаминокарбонила, арил-С₁₋₆ алкокси или С₆ арила.

66. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar¹ имеет формулу i, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры

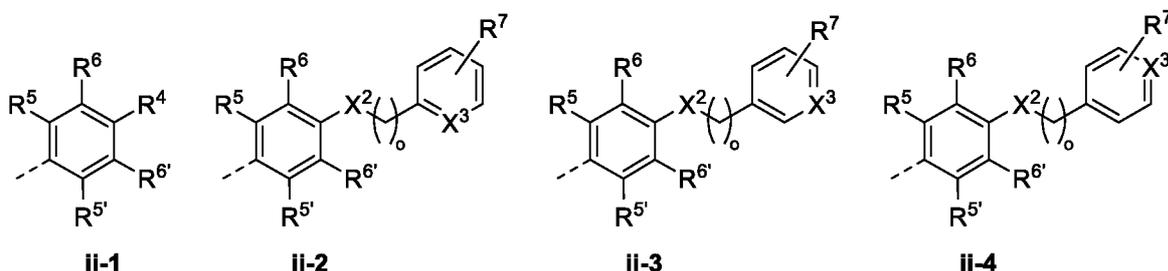


где

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксиг- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арил;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl.

67. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 имеет формулу ii-1, ii-2, ii-3 или ii-4, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры



где

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой CH или N;

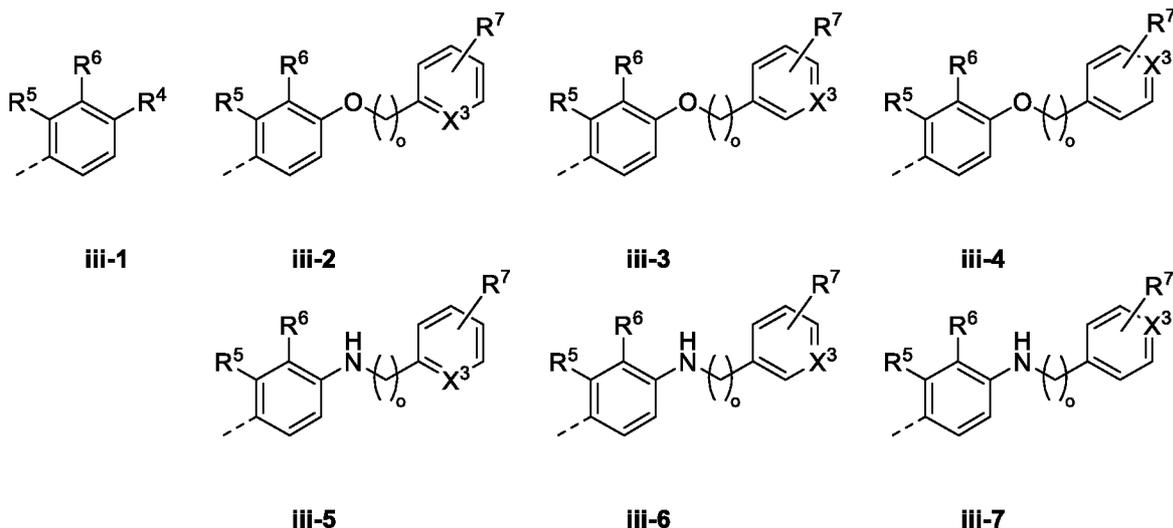
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

68. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 имеет формулу iii-1, iii-2, iii-3 или iii-4, iii-5, iii-6 или iii-7, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

X^3 представляет собой СН или N, предпочтительно N;

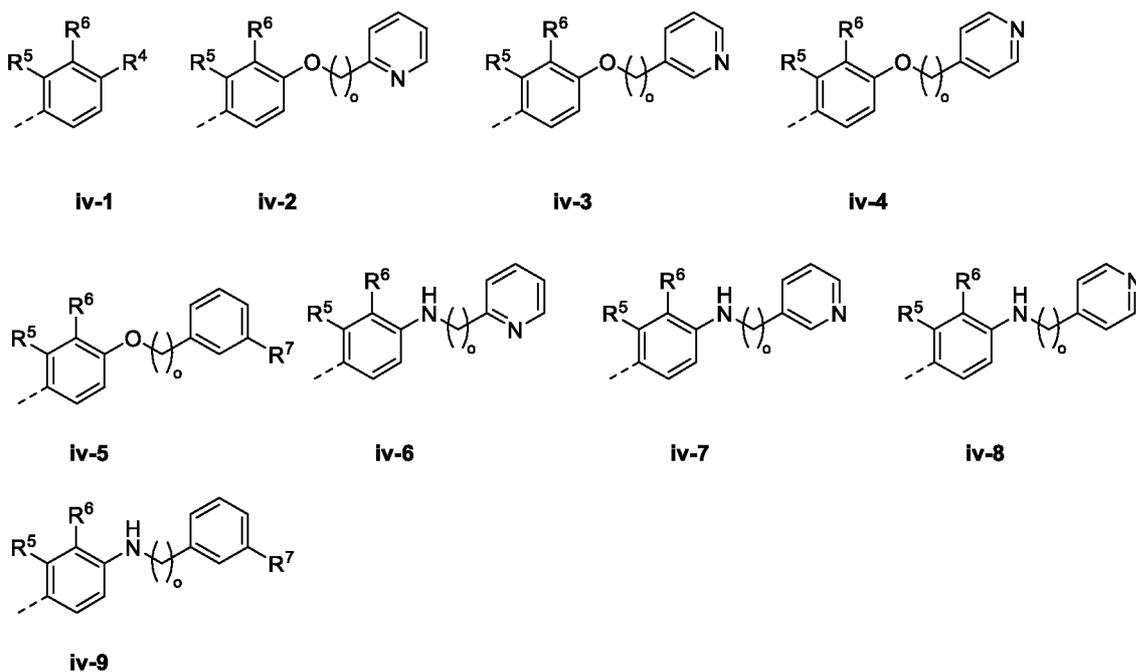
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

69. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Ar^1 имеет формулу iv-1, iv-2, iv-3 или iv-4, iv-5, iv-6, iv-7, iv-8 или iv-9, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,



где

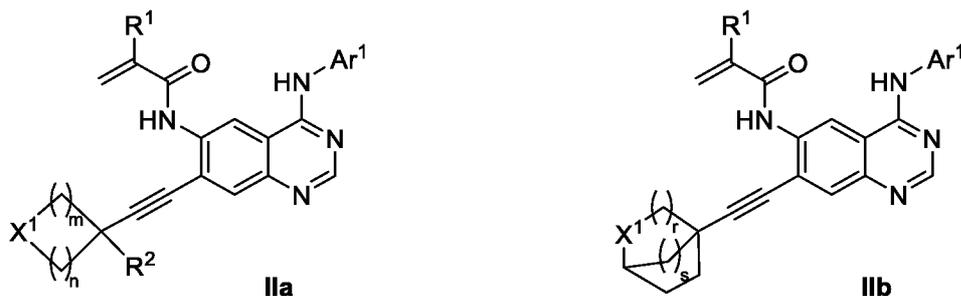
о равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F.

70. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу IIa или IIb,



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

X^1 представляет собой $-O-$ или $-NR^3-$;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно метил, или представляет собой $-(CH_2)_q-$, который образует кольцо с R^3 ;

R^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил, предпочтительно водород или метил, или представляет собой $-(CH_2)_p-$, который образует кольцо с R^2 ;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1 или 2;

r равен 1 или 2;

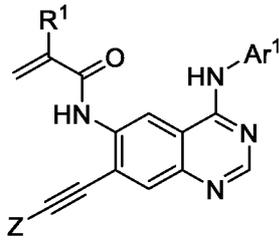
q равен 0, 1 или 2;

r равен 0 или 1;

s равен 1 или 2; и

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминалکیل- C_6 арила, C_{1-6} аминалکیل- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила, арил- C_{1-6} алкокси или C_6 арила.

71. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу III



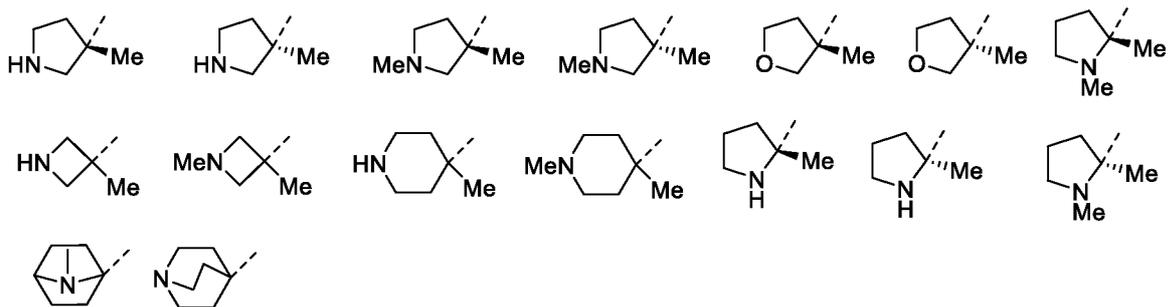
III

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

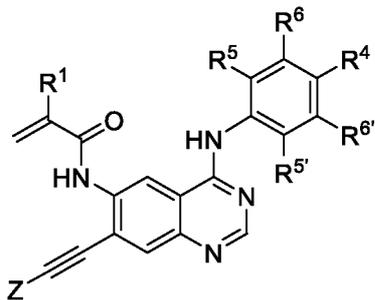
R^1 представляет собой H или F;

Ar^1 представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, гидроксид- C_{1-5} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_6 арила, C_{1-6} алкокси- C_{5-6} гетероарила, амина, амина- C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкиламина, C_{1-6} аминал- C_6 арила, C_{1-6} аминал- C_{5-6} гетероарила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкоксиаминокарбонила или C_6 арила;

Z выбран из



72. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

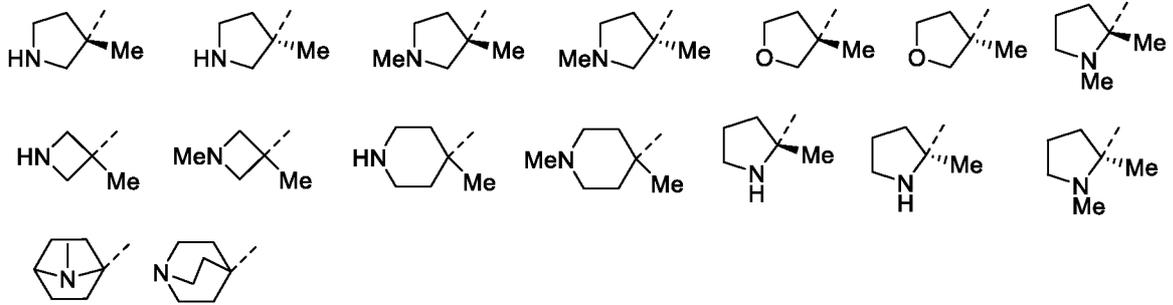
R^1 представляет собой H или F;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-5} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_6 арил, C_{1-6} алкокси- C_{5-6}

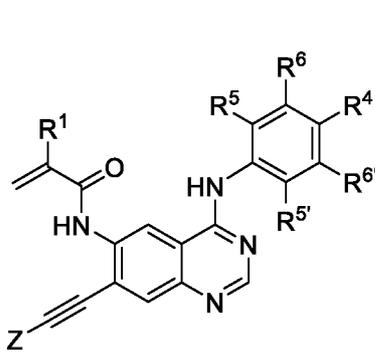
гетероарил, амино- C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} аминоалкил- C_6 арил, C_{1-6} аминоалкил- C_{5-6} гетероарил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксиаминокарбонил или C_6 арил;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

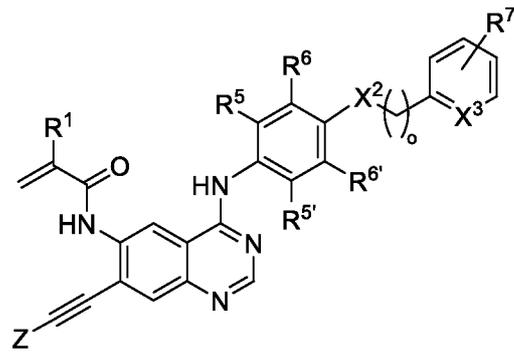
Z выбран из



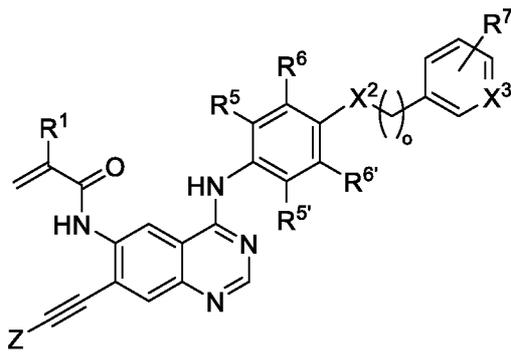
73. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу V-1, V-2, V-3 или V-4



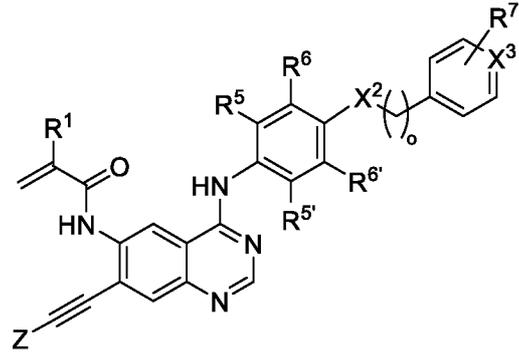
V-1



V-2



V-3



V-4

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

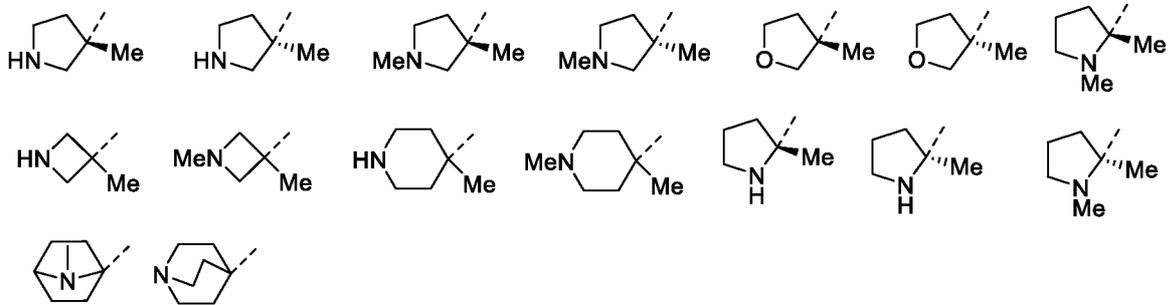
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

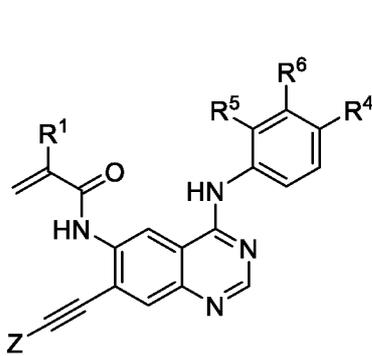
R^5 , R^5 , R^6 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

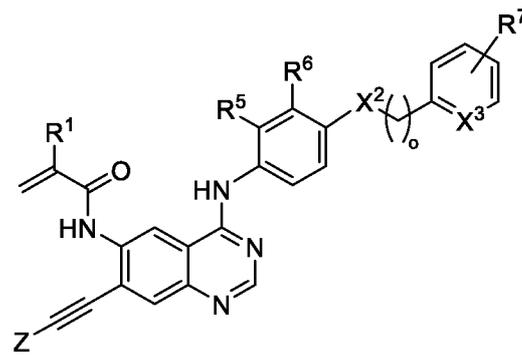
Z выбран из



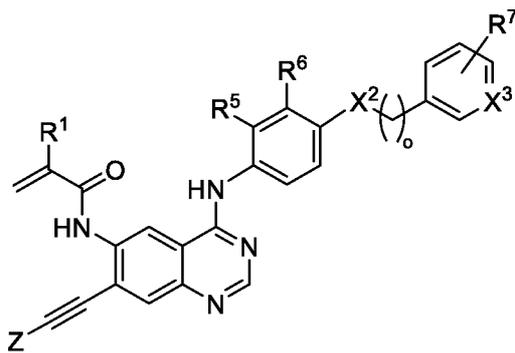
74. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу VI-1, VI-2, VI-3 или VI-4



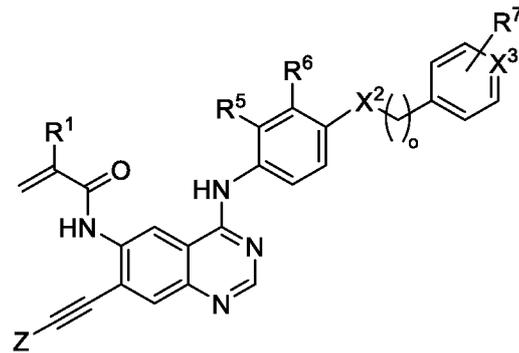
VI-1



VI-2



VI-3



VI-4

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

X^2 представляет собой O, NH или NMe;

X^3 представляет собой C или N;

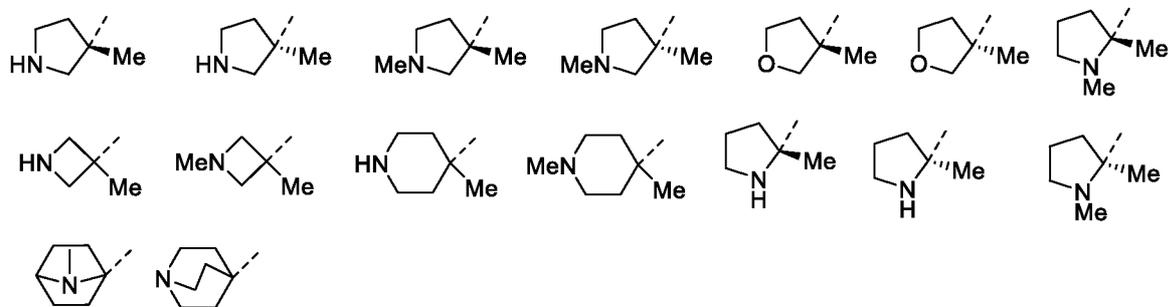
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

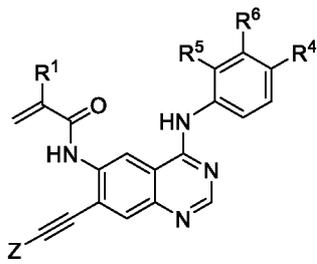
R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

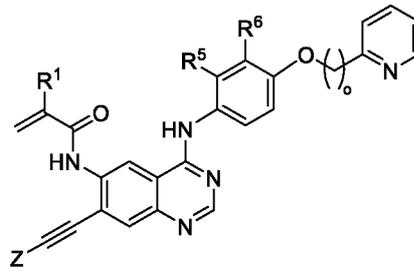
Z выбран из



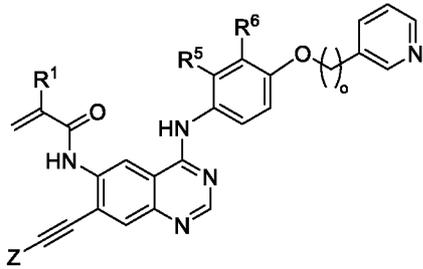
75. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее формулу VII-1, VII-2, VII-3 или VII-4, VII-5, VII-6 VII-7, VII-8 или VII-9



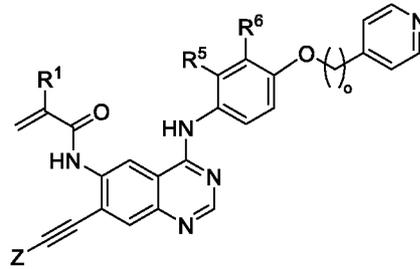
VII-1



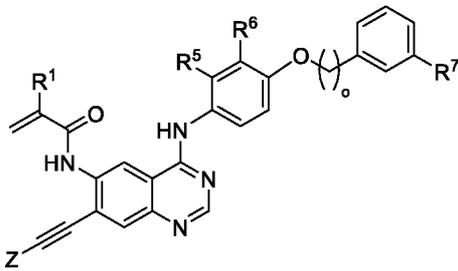
VII-2



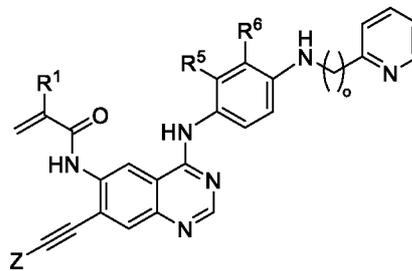
VII-3



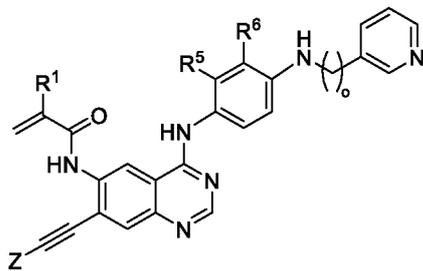
VII-4



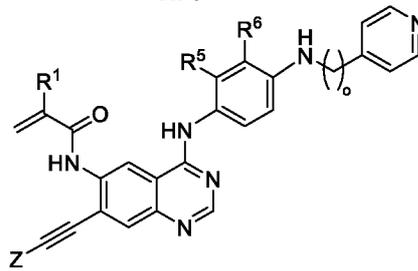
VII-5



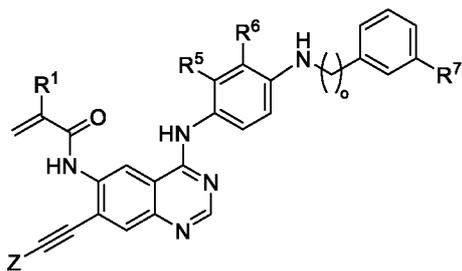
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

R^1 представляет собой H или F;

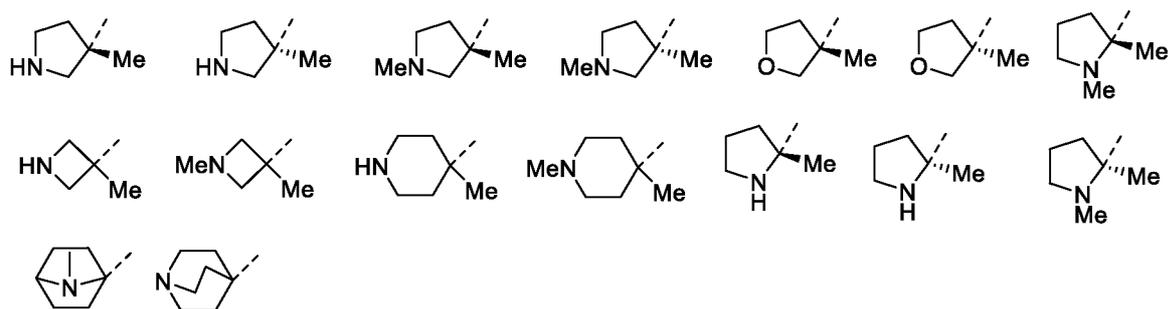
o равен 0 или 1;

R^4 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^5 , R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, $-CF_3$ или галоген, предпочтительно F или Cl;

R^7 представляет собой водород или галоген, предпочтительно F;

Z выбран из



76. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

77. Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

78. Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих пунктов.

79. Способ предупреждения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих пунктов.

80. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения для предупреждения или лечения рака.

81. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

82. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак представляет собой солидную опухоль.

83. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки

матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластома (GBM), рак головы и шеи, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или любой их подтип.

84. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластома (GBM) или любой ее подтип.

85. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластома.

86. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак или опухоль, или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора ErbB.

87. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора ErbB содержит аллостерическую мутацию.

88. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что онкогенный вариант рецептора ErbB представляет собой аллостерический вариант рецептора ErbB.

89. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что онкогенный вариант или онкогенную мутацию обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

90. Способ предупреждения или лечения глиобластомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих пунктов.

91. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения для предупреждения или лечения глиобластомы.

92. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

93. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

94. Способ или соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что соединение выбрано из соединений, описанных в таблицах 1 и 2.