

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291958 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.24

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/131* (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 237/00 (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ SOS1

(31) 62/951,812; 62/975,645; 63/044,802
(32) 2019.12.20; 2020.02.12; 2020.06.26
(33) US
(86) PCT/US2020/066003
(87) WO 2021/127429 2021.06.24
(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Маркс Мэтью Арнольд, Кетчэм Джон
Майкл, Смит Кристофер Рональд,
Лоусон Джон Дэвид, Бёрнс Аарон
Крейг, Ван Сяолунь, Кулик Свитлана,
Айветак Энтони (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность гомолога 1 белка "son of sevenless" (SOS1). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения, таким как способы лечения рака с применением соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

A1

202291958

202291958

A1

ИНГИБИТОРЫ SOS1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют обмен нуклеотидов с образованием ГТФ, опосредованный гомологом 1 белка «son of sevenless» (SOS1). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Семейство Ras включает гомолог вирусного онкогена v-Ki-ras2 саркомы крыс Кирстен (*KRAS*), гомолог вирусного онкогена RAS нейробластомы (*NRAS*) и вирусный онкоген саркомы мышей Харви (*HRAS*) и является ключевым регулятором деления, роста и функции клеток в нормальном и измененных состояниях, включая рак (см., например, Simanshu et al. Cell, 2017. 170(1): стр. 17-33; Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 110: стр. 1-12). Белки RAS активируются предшествующими сигналами каскада, включая рецепторные тирозинкиназы (RTK), и передают сигналы в несколько последующих сигнальных путей, таких как путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK)/регулируемых внеклеточным сигналом киназ (ERK). Гиперактивация передачи сигнала RAS часто наблюдается при раке в результате мутаций или изменений в генах *RAS* или других генах пути RAS. Предполагается, что выявление стратегий ингибирования RAS и передачи сигнала RAS может быть полезным для лечения рака и болезненных состояний, регулируемых RAS.

[0003] Белки RAS представляют собой гуанозинтрифосфатазы (ГТФазы), которые циклически переключаются между неактивным, связанным с гуанозиндифосфатом (ГДФ), состоянием и активным, связанным с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), состоянием. Гомолог 1 белка Son of Sevenless (SOS1) представляет собой фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), который опосредует обмен ГДФ на ГТФ, активируя тем самым белки RAS. Белки RAS гидролизуют ГТФ до ГДФ благодаря внутренней активности ГТФазы, которая значительно усиливается белками, активирующими ГТФазу (GAP). Указанная регуляция посредством GAP и GEF представляет собой механизм, за счет которого происходит строгая регуляция активации и деактивации в нормальных условиях. Мутации нескольких остатков во всех трех белках RAS часто наблюдаются при раке и приводят к тому, что RAS остается преимущественно в активированном состоянии (Sanchez-Vega et al., Cell,

2018. 173: стр. 321-337, Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018. 18: стр. 767-777). Мутации в кодоне 12 и 13 представляют собой самые распространенные мутации остатков RAS и предотвращают стимулируемый GAP гидролиз ГТФ, блокируя взаимодействие белков GAP с RAS. В недавних биохимических анализах, тем не менее, было

5 продемонстрировано, что для активации указанных мутированных белков по-прежнему требуется циклический обмен нуклеотидов с учетом их внутренней активности ГТФазы и/или частичной восприимчивости к внешним ГТФамам. Таким образом, мутантные белки RAS восприимчивы к ингибированию предшествующих факторов каскада, таких как SOS1 или SHP2, еще одной предшествующей молекулы сигнального каскада, требуемой

10 для активации RAS (Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018).

[0004] Тремя основными семействами RAS-GEF, которые были идентифицированы в клетках млекопитающих, являются SOS, RAS-GRF и RAS-GRP (Rojas, 2011). RAS-GRF и RAS-GRP экспрессируются в клетках центральной нервной системы и гемопоэтических клетках, соответственно, при этом семейство SOS экспрессируется повсеместно и

15 отвечает за передачу сигнала RTK. Семейство SOS включает SOS1 и SOS2, и указанные белки имеют последовательности, идентичные примерно на 70%. SOS1, по-видимому, является намного более активным по сравнению с SOS2 вследствие быстрого разрушения SOS2. Нокаут SOS2 у мышей является жизнеспособным вариантом, при этом нокаут SOS1 вызывает гибель эмбриона. Мышиная модель нокаута SOS1, индуцируемого

20 тамоксифеном, использовалась для изучения роли SOS1 и SOS2 у взрослых мышей и продемонстрировала, что нокаут SOS1 являлся жизнеспособным вариантом, но двойной нокаут SOS1/2 был нежизнеспособным (Baltanas, 2013), что позволяет предположить дублирование их функций, и что селективное ингибирование SOS1 может обладать достаточным терапевтическим индексом для лечения заболеваний, активируемых SOS1 –

25 RAS.

[0005] Белки SOS рекрутируются к фосфорилированным RTK посредством взаимодействия с белком 2, связанным с рецептором фактора роста (GRB2). В результате рекрутирования к плазматической мембране SOS размещается в непосредственной близости от RAS и обеспечивает SOS-опосредованную активацию RAS. Белки SOS

30 связывают RAS через сайт связывания, который способствует обмену нуклеотидов, а также через аллостерический сайт, который связывает ГТФ-связанные белки семейства

RAS и усиливает функцию SOS (Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103(45): стр. 16692-97). Связывание с аллостерическим сайтом снижает проблемы, связанные со стерическим блокированием сайта связывания субстрата RAS, и, таким образом, требуется для обмена нуклеотидов. Активная конформация каталитического сайта после взаимодействия с аллостерическим сайтом поддерживается посредством отдельного механизма благодаря усилению взаимодействия ключевых доменов в активированном состоянии. Мутации SOS1 обнаружены при синдроме Нунан и нескольких формах рака, включая аденокарциному легкого, эмбриональную рабдомиосаркому, опухоль яичка из клеток Сертоли и зернистоклеточные опухоли кожи (см., например, Denayer, E., et al, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): стр. 242-52).

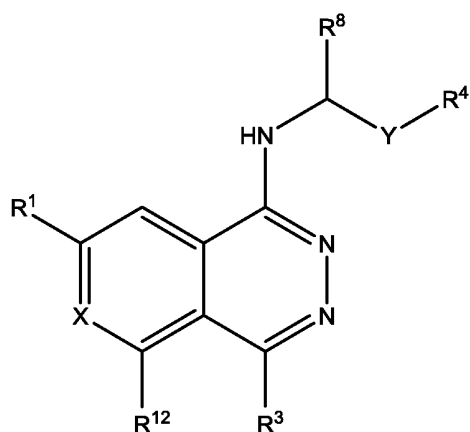
[0006] Белки, активирующие ГТФазу (GAP), представляют собой белки, которые стимулируют низкую внутреннюю активность ГТФазы белков семейства RAS и, таким образом, превращают активные белки RAS, связанные с ГТФ, в неактивные, связанные с ГДФ, белки RAS (например, см. Simanshu, D.K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease). В то время как активирующие изменения GEF SOS1 происходят при раковых заболеваниях, также возникают и инактивирующие мутации и изменения с потерей функции в GAP нейрофибромине 1 (NF-1) или нейрофибромине 2 (NF-2), которые приводят к возникновению состояния, при котором активность SOS1 ничем не уравнивается, и активность после пути, опосредованного белками RAS, усиливается.

[0007] Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, которые блокируют взаимодействие SOS1 с белками семейства Ras, предотвращают повторное циклическое переключение KRas в активную связанную с ГТФ форму и, таким образом, могут обеспечивать терапевтическое благоприятное действие при широком спектре раковых заболеваний, в частности, раковых заболеваний, связанных с членами семейства Ras. Соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают потенциальное терапевтическое благоприятное действие в качестве ингибиторов взаимодействия SOS1-KRas, что может быть полезно для отрицательной модуляции активности KRas посредством блокирования взаимодействия SOS1-KRas в клетке при лечении разных форм рака, включая рак, связанный с Ras, рак, связанный с SOS1, и рак, связанный с NF1/NF2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Существует необходимость в разработке новых ингибиторов SOS1, которые могут блокировать взаимодействие SOS1 с членами семейства Ras, предотвращать циклическое переключение KRas в активную связанную с ГТФ форму и, таким образом, могут обеспечивать благоприятное действие при широком спектре раковых заболеваний, в частности, включая раковые заболевания, связанные с Ras, раковые заболевания, связанные с SOS1, и раковые заболевания, связанные с NF1/NF2.

[0009] Согласно одному из аспектов предложены соединения, представленные на формуле (I):



Формула (I)

[0010] или их фармацевтически приемлемые соли, где:

[0011] R^1 представляет собой водород, гидроксил, C1 - C6 алкил, алкокси, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2NR^6$ -алкил, циклоалкил, -Q-гетероциклил, арил или гетероарил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^2 или L- R^2 ;

[0012] каждый Q независимо представляет собой связь, O или NR^6 ;

[0013] X представляет собой N или CR^7 ;

[0014] каждый R^2 независимо представляет собой C1-C3 алкил, оксо (т.е. $C=O$), гидроксигруппа, галоген, циано, гидроксиполученный, галогеналкил, алкокси, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2$ -алкил, $-NR^6C(O)C1 - C3$ алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)C1-C3$ алкил, $-C(O)$ -гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R^{11} ;

- [0015] R^3 представляет собой водород, C1 - C6 алкил, алкокси, $-N(R^{10})_2$, $-L-N(R^{10})_2$, циклоалкил, галогеналкил или гетероциклил, при этом каждый указанный C1 - C6 алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или более R^9 ;
- [0016] Y представляет собой связь или гетероарилен;
- 5 [0017] R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 ;
- [0018] каждый R^5 независимо представляет собой гидроксигруппу, галоген, циано, гидроксильный алкил, алкокси, C1 - C3 алкил, галогеналкил, галогеналкил-ОН, $-N(R^6)_2$, $-L-N(R^6)_2$ или $-SO_2$ -алкил;
- 10 [0019] L представляет собой C1 - C3 алкилен;
- [0020] каждый R^6 независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил, галогеналкил или циклоалкил;
- [0021] R^7 представляет собой водород, циано или алкокси;
- [0022] R^8 представляет собой C1 - C2 алкил или галоген-C1 - C2 алкил;
- 15 [0023] каждый R^9 независимо представляет собой гидроксигруппу, галоген, амино, циано, алкокси или C1 - C3 алкил;
- [0024] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил или циклоалкил;
- [0025] каждый R^{11} независимо представляет собой C1 - C3 алкил, галоген или
- 20 галогеналкил; и
- [0026] R^{12} представляет собой водород, галоген или C1 - C3 алкил.
- [0027] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически
- 25 приемлемое вспомогательное вещество.
- [0028] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы ингибирования активности члена семейства Ras путем ингибирования образования ассоциата между членом семейства Ras и SOS1 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (I). В одном из вариантов реализации приведение в контакт
- 30 происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0029] В настоящем документе также предложен способ ингибирования пролиферации клетки, *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, таких как определено в настоящем документе.

[0030] В настоящем документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие (a) определение того, что рак связан с мутацией члена семейства Ras (например, рак, связанный с KRas G12C) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих его фармацевтических композиций.

[0031] В настоящем документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие (a) определение того, что рак связан с мутацией SOS1 (например, рак, связанный с SOS1) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих его фармацевтических композиций.

[0032] В настоящем документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие (a) определение того, что рак связан с мутацией с потерей функции NF-1 или NF-2 (например, рак, связанный с NF1/NF2) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих его фармацевтических композиций.

[0033] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, таких как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для ингибирования активности SOS1.

[0034] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, таких как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с SOS1.

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0035] Настоящее изобретение относится к ингибиторам SOS1. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность SOS1, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество таких соединений, и к способам их применения.

10 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0036] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Содержание всех патентов, заявок на патент и публикаций, на которые ссылаются в настоящем документе, включено посредством ссылок, если оно не противоречит настоящему изобретению. Термины и диапазоны имеют общепринятые определения, если явным образом не определено иное.

[0037] Для простоты химические фрагменты определены и описаны в настоящем документе, главным образом, как одновалентные химические фрагменты (например, алкил, арил и т.д.). Тем не менее, указанные термины также можно использовать для обозначения соответствующих поливалентных фрагментов при описании структур в подходящих ситуациях, очевидных специалистам в данной области техники. Например, несмотря на то, что «алкильный» фрагмент, в общем случае, относится к одновалентному радикалу (например, к $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), в определенных ситуациях и двухвалентный линкерный фрагмент может представлять собой «алкил, и в этом случае специалистам в данной области техники будет понятно, что алкил представляет собой двухвалентный радикал (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), эквивалентный термину «алкилен. (Аналогично, в тех ситуациях, в которых требуется двухвалентный радикал, но который обозначен как «арил», специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «арил» относится к соответствующему двухвалентному фрагменту, арилену.) Следует понимать, что все атомы имеют привычное число валентностей для образования связей (т.е. 4 в случае

углерода, 3 в случае N, 2 в случае O, и 2, 4 или 6 в случае S в зависимости от степени окисления S).

[0038] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

[0039] В настоящем документе «KRas G12D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Asp.

[0040] В настоящем документе «KRas G12S» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену серина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Ser.

[0041] В настоящем документе «KRas G12A» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аланина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Ala.

[0042] В настоящем документе «KRas G13D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly13Asp.

[0043] В настоящем документе «KRas G13C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в

качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly13Cys.

[0044] В настоящем документе «KRas Q61L» относится к мутантной форме белка KRas
5 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену лейцина вместо глутамин в качестве аминокислоты в положении 41. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gln61Leu.

[0045] В настоящем документе «KRas A146T» относится к мутантной форме белка KRas
10 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену треонина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Ala146Thr.

[0046] В настоящем документе «KRas A146V» относится к мутантной форме белка KRas
15 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену валина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Ala146Val.

[0047] В настоящем документе «KRas A146P» относится к мутантной форме белка KRas
20 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену пролина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Ala146Pro.

[0048] В настоящем документе «HRas G12C» относится к мутантной форме белка HRas
25 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly12Cys.

[0049] В настоящем документе «HRas G12D» относится к мутантной форме белка HRas
30 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов

аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly12Asp.

[0050] В настоящем документе «HRas G12S» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену серина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly12Ser.

[0051] В настоящем документе «HRas G12A» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аланина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly12Ala.

[0052] В настоящем документе «HRas G13D» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly13Asp.

[0053] В настоящем документе «HRas G13C» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gly13Cys.

[0054] В настоящем документе «HRas Q61L» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену лейцина вместо глутамина в качестве аминокислоты в положении 41. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gln61Leu.

[0055] В настоящем документе «HRas A146T» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену треонина вместо аланина в

качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Ala146Thr.

[0056] В настоящем документе «HRas A146V» относится к мутантной форме белка HRas
5 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену валина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Ala146Val.

[0057] В настоящем документе «HRas A146P» относится к мутантной форме белка HRas
10 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену пролина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Ala146Pro.

[0058] В настоящем документе «NRas G12C» относится к мутантной форме белка NRas
15 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly12Cys.

[0059] В настоящем документе «NRas G12D» относится к мутантной форме белка NRas
20 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly12Asp.

[0060] В настоящем документе «NRas G12S» относится к мутантной форме белка NRas
25 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену серина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly12Ser.

[0061] В настоящем документе «NRas G12A» относится к мутантной форме белка NRas
30 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аланина вместо глицина в

качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly12Ala.

[0062] В настоящем документе «NRas G13D» относится к мутантной форме белка NRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly13Asp.

10 [0063] В настоящем документе «HNRas G13C» относится к мутантной форме белка NRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Gly13Cys.

15 [0064] В настоящем документе «HRas Q61L» относится к мутантной форме белка HRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену лейцина вместо глутамина в качестве аминокислоты в положении 41. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в HRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01112: Variant p.Gln61Leu.

20 [0065] В настоящем документе «NRas A146T» относится к мутантной форме белка NRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену треонина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Ala146Thr.

25 [0066] В настоящем документе «NRas A146V» относится к мутантной форме белка NRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену валина вместо аланина в качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Ala146Val.

30 [0067] В настоящем документе «NRas A146P» относится к мутантной форме белка NRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену пролина вместо аланина в

качестве аминокислоты в положении 146. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в NRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01111: Variant p.Ala146Pro.

[0068] В настоящем документе «член семейства Ras» или «семейство Ras» относится к KRas, HRas, NRas и их активированным мутантам, включая мутации по положениям G12, G13, Q61 и A146.

[0069] Термин «заболевание или нарушение, связанное с семейством Ras» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным, или характеризующимся активирующей мутацией Ras, такой как мутация по положению G12, G13, Q61 или A146. Неограничивающими примерами заболевания или нарушения, связанного с семейством Ras, являются рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12C, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12D, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12S, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12A, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G13D, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G13C, рак, связанный с KRas, HRas или NRas Q61X, рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146T, рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146V, или рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146P.

[0070] В настоящем документе «SOS1» относится к ферменту гомологу 1 белка Son of sevenless (SOS1) млекопитающего.

[0071] «Заболевание или нарушение, связанное с SOS1» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным, или характеризующимся активирующей мутацией SOS1. Примеры активирующих мутаций SOS1 включают мутации SOS1 N233S и SOS1 N233Y.

[0072] В настоящем документе «SOS1 N233S» относится к мутантной форме белка SOS1 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену серина вместо глутамин в качестве аминокислоты в положении 233. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в SOS1 человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot Q07889: Variant p.Gln233Ser.

[0073] В настоящем документе «SOS1 N233Y» относится к мутантной форме белка SOS1 млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену тирозина вместо глутамин в качестве аминокислоты в положении 233. Определение кодонов аминокислот и

положений остатков в SOS1 человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot Q07889: Variant p.Gln233Tyr.

[0074] В настоящем документе «ингибитор SOS1» относится к соединениям согласно настоящему изобретению, представленным на формуле (I), такой как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут отрицательно ингибировать, полностью или отчасти, взаимодействие SOS1 с мутантом семейства Ras или активирующую мутацию SOS1, снижая и/или модулируя тем самым активность обмена нуклеотидов в комплексе член семейства Ras - SOS1.

[0075] В настоящем документе «заболевание или нарушение, связанное с NF-1/NF-2» относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным, или характеризующимся мутацией с потерей функции в гене нейрофибромина 1 (NF-1) или гене нейрофибромина 2 (NF-2).

[0076] В настоящем документе «мутация с потерей функции» относится к любой(-ым) точечной(-ым) мутации(-ям), мутации(-ям) сайта сплайсинга, слияниям, нонсенс-мутациям (мутация аминокислоты с образованием стоп-кодона), мутациям внутри рамки или со сдвигом рамки, включая вставки и делеции, и гомозиготной делеции в генах, кодирующих белок в клеточной мишени или раковой клетке, которая приводит к частичной или полной утрате кодируемого белка, его активности и/или функции.

[0077] Термин «амино» относится к $-NH_2$.

[0078] Термин «ацетил» относится к $-C(O)CH_3$.

[0079] В настоящем документе термин «ацил» относится к алкилкарбонильному или арилкарбонильному заместителю, при этом алкильный и арильный фрагменты являются такими, как определено в настоящем документе.

[0080] Термин «алкил» в настоящем документе относится к линейным и разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкил» включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкильных групп включают без ограничений метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[0081] Термин «алкенил» в настоящем документе обозначает ненасыщенную линейную или разветвленную алифатическую группу с одной или более углерод-углеродными двойными связями, содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкенил»

включает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ группы. Примеры алкенильных групп включают без ограничений этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0082] Термин «алкинил» в настоящем документе обозначает ненасыщенную линейную или разветвленную алифатическую группу с одной или более углерод-углеродными тройными связями, содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Таким образом, «алкинил» включает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ группы. Примеры алкинильных групп включают без ограничений этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

[0083] «Алкиленовая», «алкениленовая» или «алкиниленовая» группа представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу, такую как определено выше в настоящем документе, расположенную между двумя другими химическими группами и служащую для их соединения друг с другом. Примеры алкиленовых групп включают без ограничений метилен, этилен, пропилен и бутилен. Примеры алкениленовых групп включают без ограничений этенилен, пропенилен и бутенилен. Примеры алкиниленовых групп включают без ограничений этинилен, пропинилен и бутинилен.

[0084] Термин «алкокси» относится к -OC₁ - C₆ алкилу.

[0085] Термин «циклоалкил» в настоящем документе представляет собой насыщенную и частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода. Таким образом, «циклоалкил» включает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ циклические углеводородные группы. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

[0086] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, такой как определено выше в настоящем документе, в которой один или более атомов углерода в цепи независимо заменены на O, S или NR^x, при этом R^x представляет собой водород или C₁ - C₃ алкил.

Примеры гетероалкильных групп включают метоксиметил, метоксиэтил и метоксипропил.

[0087] «Арильная» группа представляет собой C₆-C₁₄ ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец. Таким образом, «арил» включает C₆, C₁₀, C₁₃ и C₁₄ циклические углеводородные группы. Примером арильной группы является C₆-C₁₀ арильная группа. Конкретные арильные группы включают без ограничений фенил, нафтил, антраценил и флуоренил. «Арильная» группа также включает конденсированные полициклические (например, бициклические) системы колец, в которых одно или более из

конденсированных колец являются неароматическими при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, такие как инденил.

[0088] «Аралкильная» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, при этом указанный фрагмент связан с другой группой через алкильный фрагмент. Примером аралкильной группы является -

(C1 - C6)алкил-(C6 - C10)арил, включая без ограничений бензил, фенэтил и нафтилметил.
[0089] «Гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа представляет собой моно- или бициклическую (конденсированную, спироциклическую или мостиковую) кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов) или содержащую от 3 до 12 атомов (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 атомов), например, от 4 до 8 атомов, в которой один или более атомов в кольце независимо представляют собой - C(O)-, N, NR⁴, O, S или S(O)₂, и остальные атомы в кольце представляют собой четвертичные атомы углерода или атомы углерода в виде карбонила. Примеры гетероциклических групп включают без ограничений эпокси, оксиранил, оксетанил, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, тиетанил, дитианил, тритианил, азатианил, оксатианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, тиоморфолинил, диметилморфолинил и морфолинил.

[0090] В настоящем документе «гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, ковалентно соединенной с другой группой при помощи связи.

[0091] В настоящем документе термин «гетероарил» относится к группе, содержащей от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6, 10, 13 или 14 атомов в кольце; содержащей 6, 10 или 14 π электронов, объединенных в циклическую матрицу, которая может включать 1, 2 или 3 кольца, и содержащей помимо атомов углерода от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. «Гетероарил» также включает конденсированные полициклические (например, бициклические, трициклические) системы колец, в которых одно или более из конденсированных колец являются неароматическими (независимо от того, какое кольцо присоединено) при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере одно кольцо содержит атом N, O или S в кольце.

- [0092] Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантилил.
- [0093] «Гетероаралкильная» или «гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно соединенную с другой группой при помощи связи. Примеры гетероарилалкильных групп содержат C₁-C₆ алкильную группу и гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные в кольце по соседству атомы O и/или S.

[0094] «Ариленовая», «гетероариленовая» или «гетероциклиленовая» группа представляет собой двухвалентную арильную, гетероарильную или гетероциклильную группу, соответственно, такую как определено выше в настоящем документе, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения друг с другом.

[0095] Следует понимать, что если в настоящем документе фрагмент (например, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, мочевины и т.д.) описан как «необязательно замещенный» без явного указания на заместители, то указанная группа необязательно содержит от одного до четырех, предпочтительно от одного до трех, более предпочтительно один или два заместителя, отличных от водорода.

[0096] Термин «галоген» или «галоген-» в настоящем документе относится к хлору, брому, фтору или йоду.

[0097] Термин «галогеналкил» относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил, фторхлорметил, хлорметил и фторметил.

[0098] Термин «гидроксиалкил» относится к -алкилен-ОН.

[0099] В настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и человек. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект ощущал и/или отмечал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий мутацию KRas G12 или G13 (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, имеющей положительный статус мутации KRas G12C, мутации KRas G12D, мутации KRas G12S, мутации KRas G12A, мутации KRas G13D или мутации KRas G13C (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта, страдающего от опухоли(-ей), имеющей(-их)

- положительный статус мутации KRas G12C, мутации KRas G12D, мутации KRas G12S, мутации KRas G12A, мутации KRas G13D или мутации KRas G13C (например, положительный статус которой(-ых) идентифицирован при помощи одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). Субъект
- 5 может представлять собой субъекта, опухоли у которого имеют мутацию KRas G12C, мутацию KRas G12D, мутацию KRas G12S, мутацию KRas G12A, мутацию KRas G13D или мутацию KRas G13C (например, где указанный статус опухоли идентифицирован с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревают
- 10 рак, связанный с геном KRas G12 или G13. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что указанный субъект страдает от опухоли, имеющей мутацию KRas G12C (и необязательно в клинической карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).
- 15 [00100] Термин «пациент педиатрического профиля» в настоящем документе относится к пациенту младше 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический профиль» может быть дополнительно разделен на разные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до
- 20 двадцать второго дня рождения, но не включая этот день)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15e изд. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21e изд. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2e изд. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
- 25 [00101] В настоящем документе «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для отрицательной модуляции или ингибирования активности фермента SOS1.
- [00102] В настоящем документе «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для ослабления или облегчения некоторым образом симптома или прекращения или обращения вспять прогрессирования
- 30 состояния, или отрицательной модуляции или ингибирования активности SOS1.

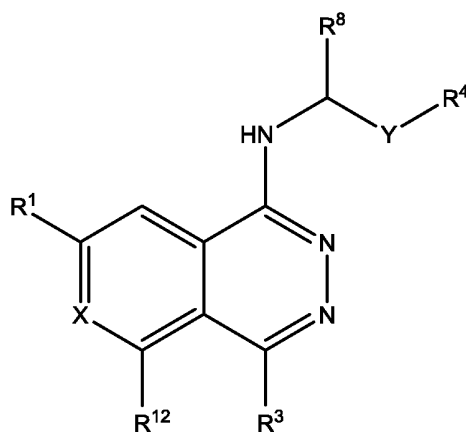
Указанное количество может быть введено в виде одной дозировки или может быть введено согласно режиму, при котором оно является эффективным.

[00103] В настоящем документе «лечение» обозначает любой способ, посредством которого ослабляются или изменяются иным благоприятным образом симптомы или патология состояния, нарушения или заболевания у пациента.

[00104] В настоящем документе «ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции» относится к любому снижению, постоянному или временному, долгосрочному или краткосрочному, которое может быть обусловлено или связано с введением композиции.

10 СОЕДИНЕНИЯ

[00105] Согласно одному из аспектов предложены соединения, представленные на формуле (I):



Формула (I)

15 [00106] или их фармацевтически приемлемые соли,

[00107] где:

[00108] R^1 представляет собой водород, гидроксил, C1 - C6 алкил, алкокси, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2NR^6$ -алкил, циклоалкил, -Q-гетероцикл, арил или гетероарил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^2 или $L-R^2$;

[00109] каждый Q независимо представляет собой связь, O или NR^6 ;

[00110] X представляет собой N или CR^7 ;

[00111] каждый R^2 независимо представляет собой C1-C3 алкил, оксо (т.е. $(C=O)$), гидроксил, галоген, циано, гидроксилалкил, галогеналкил, алкокси, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, -

SO₂-алкил, -NR⁶C(O)C1 - C3 алкил, -C(O)циклоалкил, -C(O)C1-C3 алкил, -C(O)-гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R¹¹;

- 5 [00112] R³ представляет собой водород, C1 - C6 алкил, алкокси, -N(R¹⁰)₂, -L-N(R¹⁰)₂, циклоалкил, галогеналкил или гетероциклил, при этом каждый указанный C1 - C6 алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или более R⁹;

[00113] Y представляет собой связь или гетероарилен;

- [00114] R⁴ представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых
10 необязательно замещен одним или более R⁵;

[00115] каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксильный, галоген, циано, гидроксильный алкил, алкокси, C1 - C3 алкил, галогеналкил, галогеналкил-OH, -N(R⁶)₂, -L-N(R⁶)₂ или -SO₂-алкил;

[00116] L представляет собой C1 - C3 алкилен;

- 15 [00117] каждый R⁶ независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил, галогеналкил или циклоалкил;

[00118] R⁷ представляет собой водород, циано или алкокси;

[00119] R⁸ представляет собой C1 - C2 алкил или галоген-C1 - C2 алкил;

- [00120] каждый R⁹ независимо представляет собой гидроксильный, галоген, аминный, циано, алкокси или C1 - C3 алкил;
20

[00121] каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил или циклоалкил;

[00122] каждый R¹¹ независимо представляет собой C1 - C3 алкил, галоген или галогеналкил; и

- 25 [00123] R¹² представляет собой водород, галоген или C1 - C3 алкил.

[00124] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой N. В определенных вариантах реализации, в которых X представляет собой N, R¹ представляет собой алкокси. В одном из вариантов реализации алкокси представляет собой метокси.

- 30 [00125] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой N. В определенных вариантах реализации, в которых X представляет

соединением N, R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^2 . В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и Q представляет собой связь, и гетероцикл представляет собой морфолин, пиперазин или пиперазинон, необязательно замещенный одним или более R^2 . В определенных вариантах реализации гетероцикл представляет собой морфолин или пиперазин, Y представляет собой связь, и R^4 представляет собой арил, замещенный одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации гетероцикл представляет собой морфолин, пиперазин или пиперазинон, Y представляет собой гетероарил, и R^4 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^5 .

10 [00126] В определенных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и при этом гетероцикл представляет собой мостиковый морфолин, мостиковый пиперазин или мостиковый пиперазинон.

[00127] В определенных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и при этом гетероцикл представляет собой спироциклическую систему
15 колец, содержащую два или более колец. В определенных из указанных вариантов реализации спироциклическая система колец содержит два кольца, каждое из которых содержит гетероатом. В некоторых других из указанных вариантов реализации спироциклическая система колец содержит кольцо без гетероатомов (т.е. одно кольцо, содержащее гетероатом, и одно кольцо без гетероатома).

20 [00128] В определенных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой гетероарил, при этом гетероцикл необязательно замещен одним или более R^2 или $L-R^2$. В определенных из указанных вариантов реализации гетероарил представляет собой бициклическую или трициклическую систему колец, содержащую помимо одного или более ароматических колец неароматическое кольцо, например, бициклическую или
25 трициклическую систему колец, такую как 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазолопиперазин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазопиперазин, 2,4,5,6-тетрагидропирролопиперазол, 1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазопиперазин или 4,5,6,7-тетрагидропиперазолпиперазин.

[00129] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой CR^7 . В одном из вариантов реализации, если X представляет собой
30 CR^7 , то R^7 представляет собой циано.

[00130] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой CR^7 . В одном из вариантов реализации, если X представляет собой CR^7 , то R^7 представляет собой водород.

[00131] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой CR^7 , R^7 представляет собой водород, R^1 представляет собой водород. В другом варианте реализации R^1 представляет собой гидроксил. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой $-N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации R^1 представляет собой $-N(R^6)_2$, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации каждая C1 - C3 алкильная группа представляет собой метил. В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-NR^6C(O)R^6$. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил. В одном из вариантов реализации R^6 в NR^6 представляет собой водород, и R^6 в $C(O)R^6$ представляет собой C1 - C3 алкил.

[00132] В другом варианте реализации, если X представляет собой CR^7 , и R^7 представляет собой водород, то R^1 представляет собой $-C(O)N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой водород. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой $-SO_2$ -алкил или $-SO_2NR^6$ -алкил. В одном из вариантов реализации R^1 представляет собой $-SO_2NR^6$ -алкил, и R^6 представляет собой водород. В других вариантах реализации R^1 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации циклоалкил представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации циклобутил, циклопентил или циклогексил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации R^2 представляет собой $-N(R^6)_2$, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.

[00133] В другом варианте реализации, если X представляет собой CR^7 , и R^7 представляет собой водород, то R^1 представляет собой -Q-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации Q представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, N-

метилпиперазинил, пиперазинон, 1-метилпиперазин-2-он, диазепанил, 6,6-дифтор-1,4-
 диазепан-1-ил или 1,1-диоксид 4-метилтиоморфолина. В другом варианте реализации Q
 представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой пирролидинил или
 тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^2 . В
 5 одном из вариантов реализации пирролидинил или тетрагидропиранил замещен одним R^2 ,
 при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$.

[00134] В другом варианте реализации, если X представляет собой CR^7 , и R^7
 представляет собой водород, то R^1 представляет собой -Q-гетероциклил, Q представляет
 собой связь, и гетероциклил представляет собой пиперазинил, замещенный одним R^2 , при
 10 этом R^2 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{11} .
 В одном из вариантов реализации гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный
 двумя R^{11} , при этом каждый R^{11} представляет собой C1 - C3 алкил.

[00135] В другом варианте реализации, если X представляет собой CR^7 , и R^7
 представляет собой водород, то R^1 представляет собой -Q-гетероциклил, Q представляет
 15 собой связь, и гетероциклил представляет собой пиперазинил, замещенный одним R^2 , при
 этом R^2 представляет собой -C(O)-циклоалкил или -C(O)-гетероциклил, причем каждая
 циклоалкильная или гетероциклильная часть -C(O)-циклоалкила или -C(O)-гетероциклила
 необязательно замещена одним или более R^{11} . В одном из вариантов реализации R^2
 представляет собой -C(O)-циклоалкил, и циклоалкил представляет собой циклопропил,
 20 замещенный одним R^{11} , при этом R^{11} представляет собой C1 -C3 алкил или галогеналкил.
 В одном из вариантов реализации R^2 представляет собой -C(O)-гетероциклил, при этом
 гетероциклил представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

[00136] В одном из вариантов реализации Q представляет собой связь, и
 гетероциклил представляет собой бициклический гетероциклил. В определенных
 25 вариантах реализации бициклический гетероциклил представляет собой
 диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил, (1R,5R)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил,
 диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил, (1R,5R)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил, 6,7-
 дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил,
 1,3-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил или (R)-2-
 30 метилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)-он.

[00137] В еще одном варианте реализации Q представляет собой O, и гетероцикл представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил или пиперидинил.

[00138] В другом варианте реализации, если X представляет собой CR^7 , и R^7 представляет собой водород, то R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В определенных вариантах реализации фенил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации R^2 представляет собой $-N(R^6)_2$, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил. В других вариантах реализации R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации гетероарил представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более R^2 . В одном из вариантов реализации пиразолил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации R^2 представляет собой $-N(R^6)_2$, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.

[00139] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) X представляет собой CR^7 , и R^7 представляет собой алкокси. В одном из вариантов реализации алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах реализации, в которых X представляет собой CR^7 , и R^7 представляет собой алкокси, R^1 представляет собой алкокси. В одном из вариантов реализации алкокси, являющийся R^7 , представляет собой метокси, и алкокси, являющийся R^1 , представляет собой метокси.

[00140] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I), в которых X представляет собой N или CR^7 , Y представляет собой гетероарилен. В одном из вариантов реализации гетероарилен представляет собой тиофенилен.

[00141] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I), в которых X представляет собой N или CR^7 , Y представляет собой связь.

[00142] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации R^4 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации арил

представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^5 . В определенных вариантах реализации фенил замещен одним R^5 , при этом R^5 представляет собой C1 - C4 алкил, галогеналкил или $-L-N(R^6)_2$.

[00143] В одном из вариантов реализации R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$, при этом

5 L представляет собой метилен, и один R^6 представляет собой водород, и второй R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации C1 - C3 алкил представляет собой метил. В другом варианте реализации R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$, при этом L представляет собой метилен, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил. В одном из вариантов реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.

10 [00144] В определенных вариантах реализации, в которых R^4 представляет собой арил, R^4 представляет собой фенил, замещенный двумя R^5 , при этом один R^5 представляет собой C1 - C4 алкил, и второй R^5 представляет собой галогеналкил. В одном из вариантов реализации C1 - C4 алкил представляет собой метил, и галогеналкил представляет собой трифторметил. В определенных вариантах реализации R^4 представляет собой фенил,
15 замещенный двумя R^5 , при этом один R^5 представляет собой C1 - C4 алкил, и второй R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$. В одном из вариантов реализации L представляет собой метилен, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил.

[00145] В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой водород.

20 [00146] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой C1 - C6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном из вариантов реализации C1 - C6 алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

[00147] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3
25 представляет собой алкокси. В одном из вариантов реализации алкокси представляет собой метокси.

[00148] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой галогеналкил. В одном из вариантов реализации галогеналкил представляет собой трифторметил.

30 [00149] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном

из вариантов реализации циклоалкил представляет собой циклопропил. В одном из вариантов реализации циклоалкил замещен одним R^9 , при этом один R^9 представляет собой галоген, amino, гидроксил или алкокси.

[00150] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой $-N(R^{10})_2$. В одном из вариантов реализации каждый R^{10} представляет собой C1 - C3 алкил. В определенных вариантах реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.

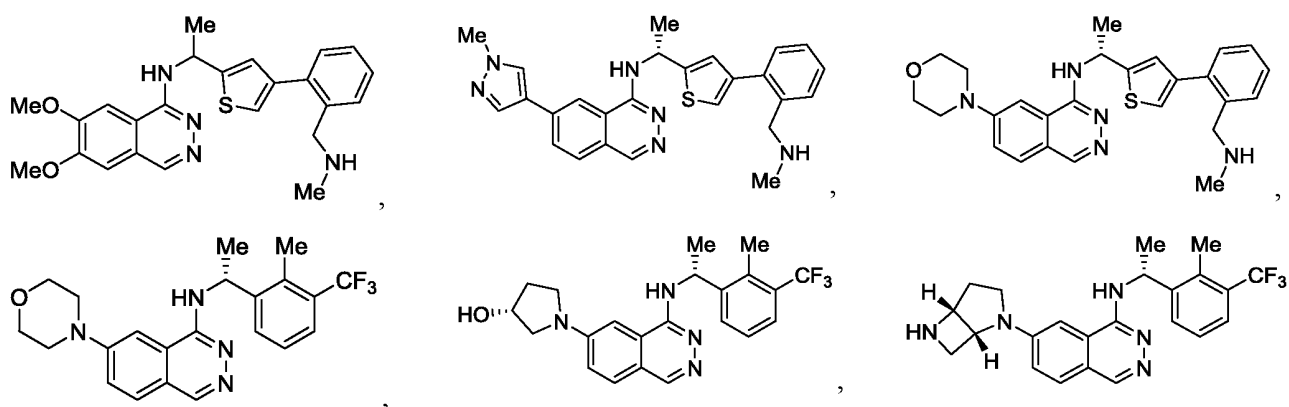
[00151] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой $-L-N(R^{10})_2$. В одном из вариантов реализации каждый R^{10} представляет собой C1 - C3 алкил. В определенных вариантах реализации каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.

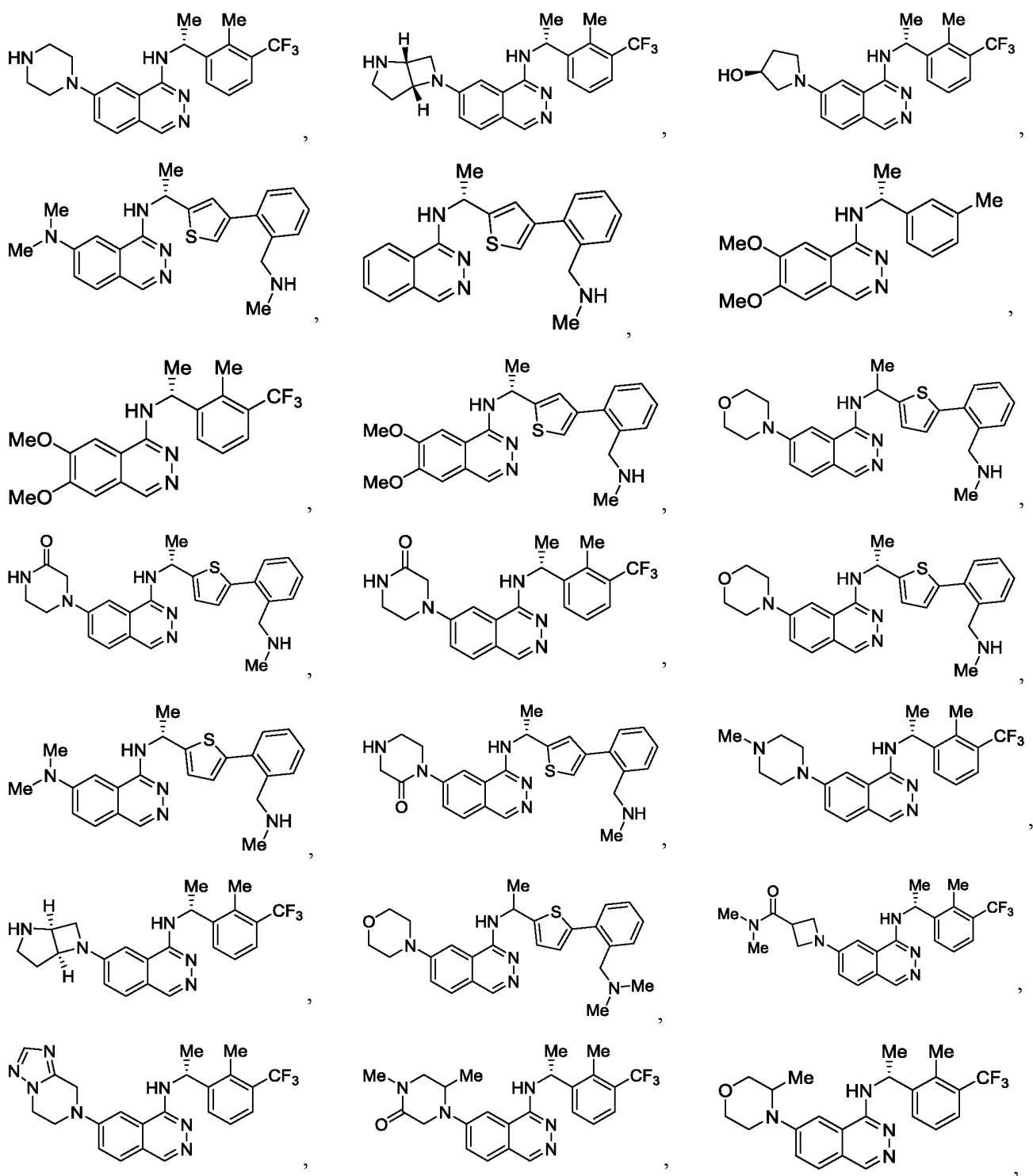
[00152] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой гетероциклил, арил или гетероарил, при этом каждый указанный гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^9 .

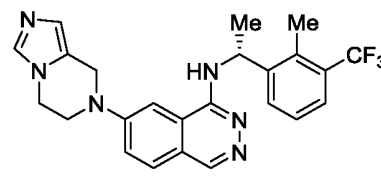
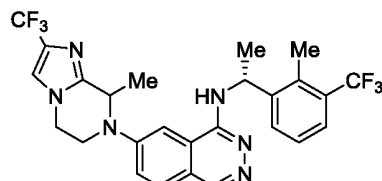
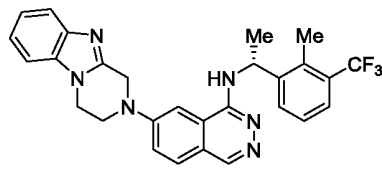
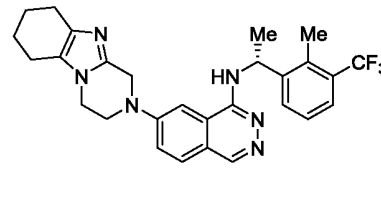
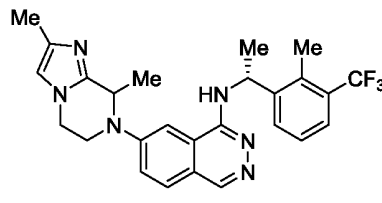
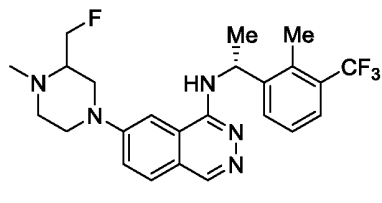
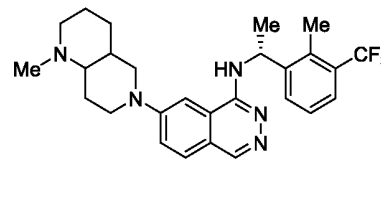
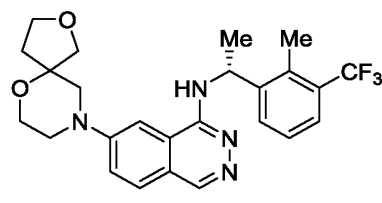
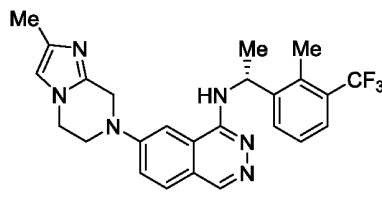
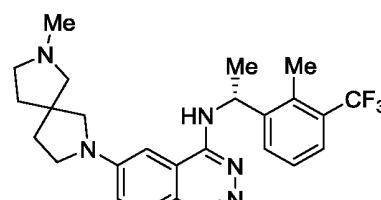
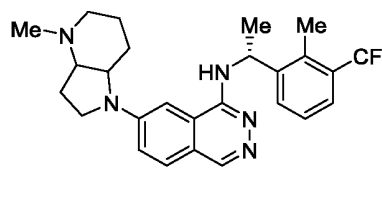
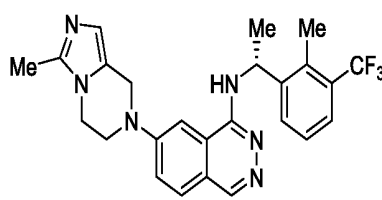
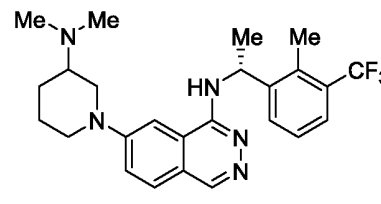
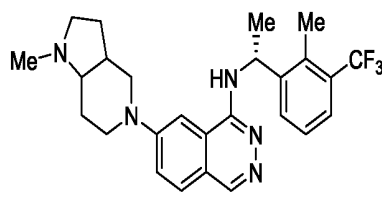
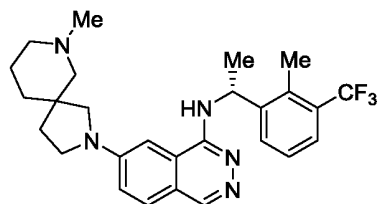
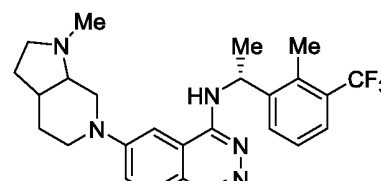
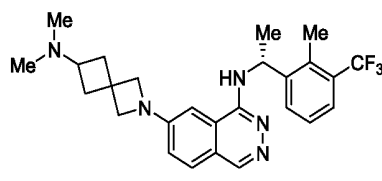
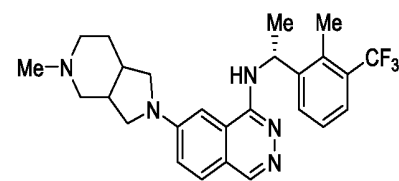
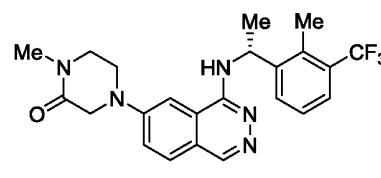
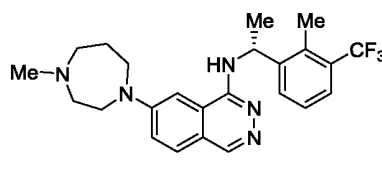
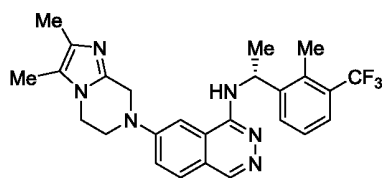
[00153] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^8 представляет собой C1 - C2 алкил. В одном из вариантов реализации C1 - C2 алкил представляет собой метил.

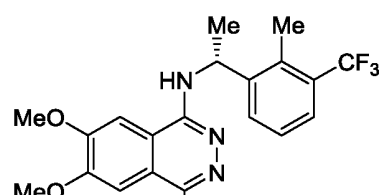
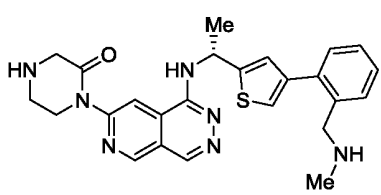
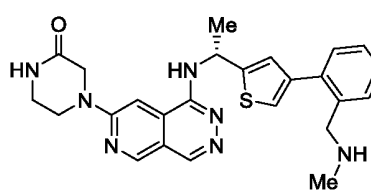
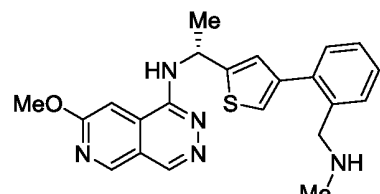
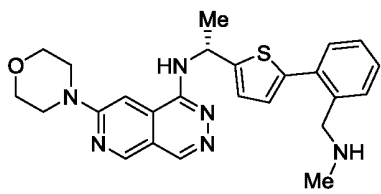
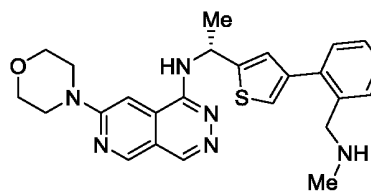
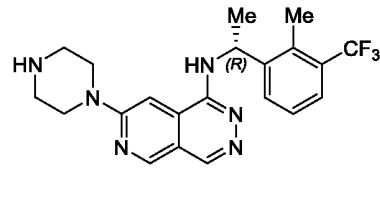
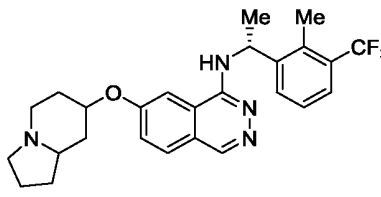
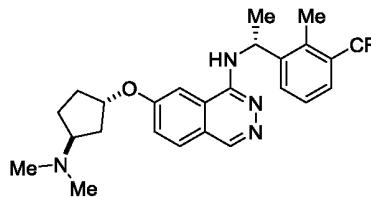
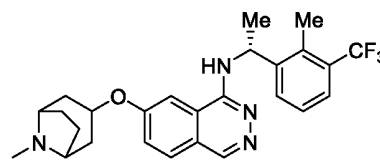
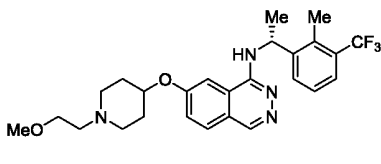
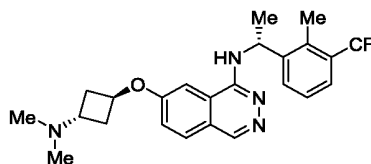
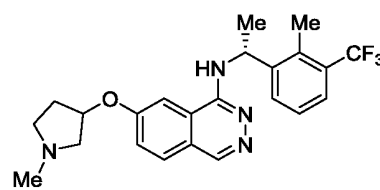
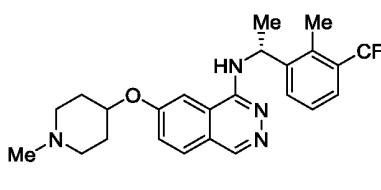
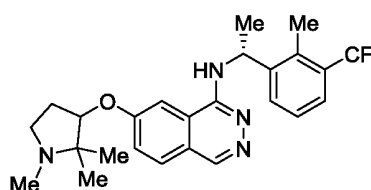
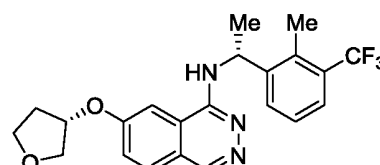
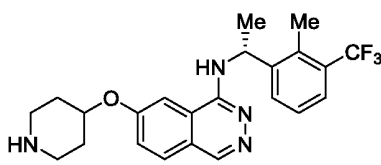
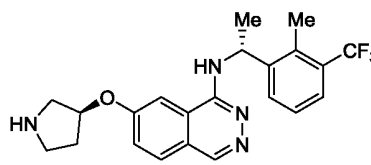
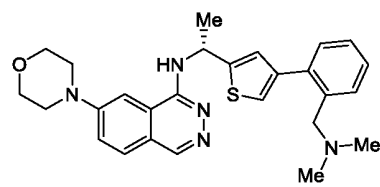
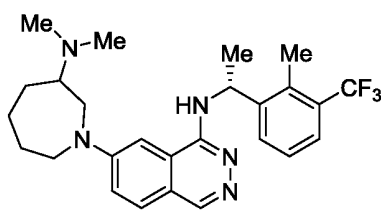
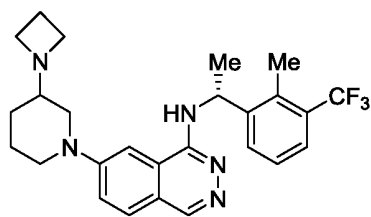
[00154] В определенных вариантах реализации в соединениях формулы (I) R^8 представляет собой галоген-C1 - C2 алкил. В одном из вариантов реализации галоген-C1 - C2 алкил представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.

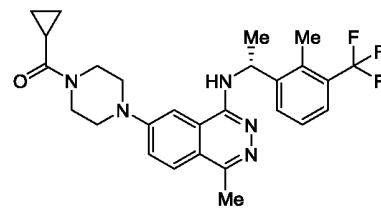
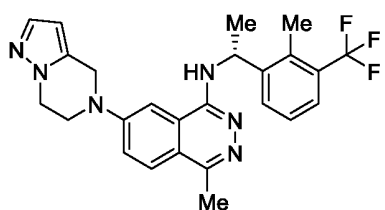
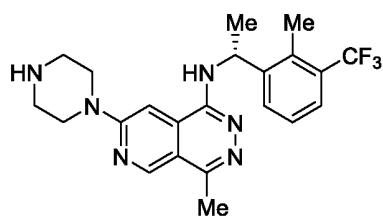
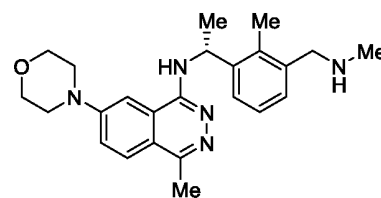
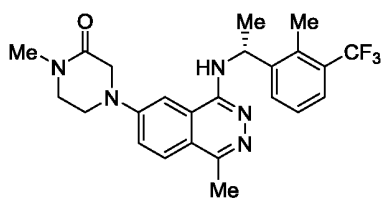
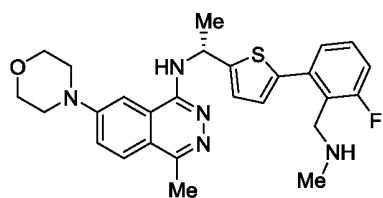
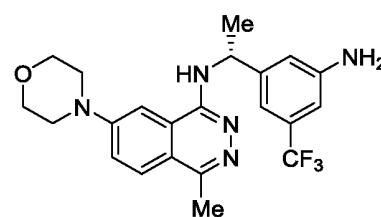
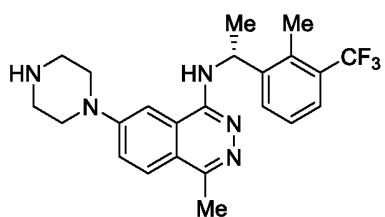
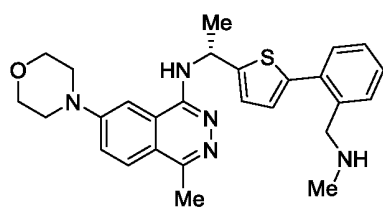
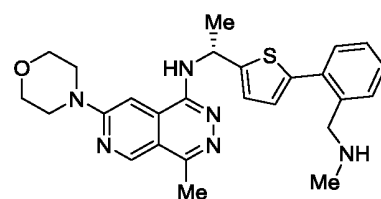
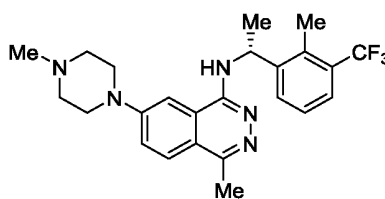
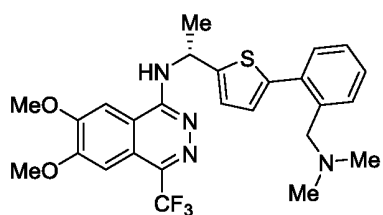
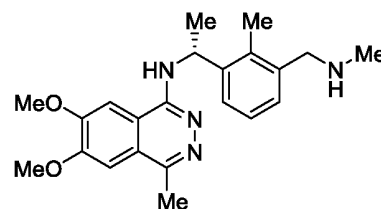
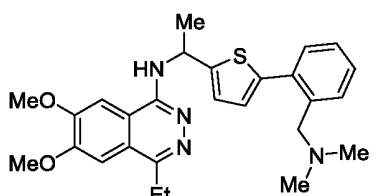
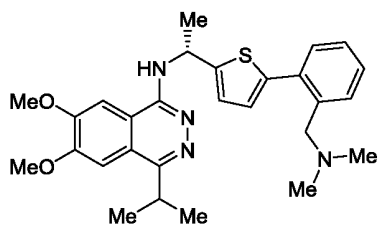
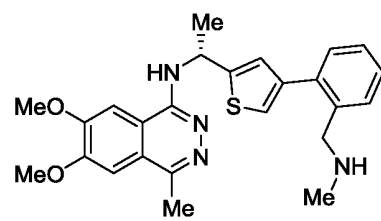
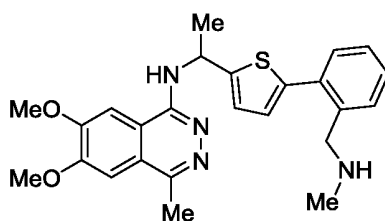
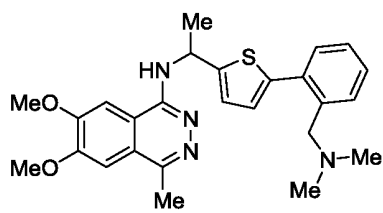
[0100] В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) представляет собой:

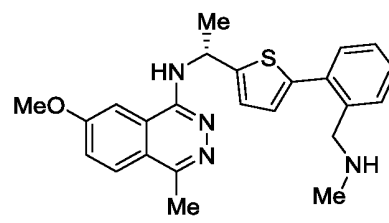
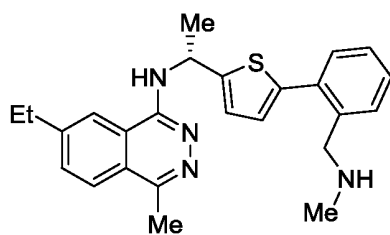
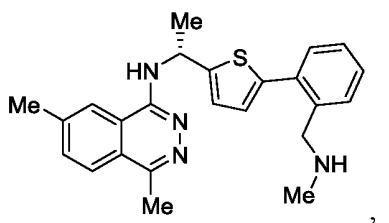
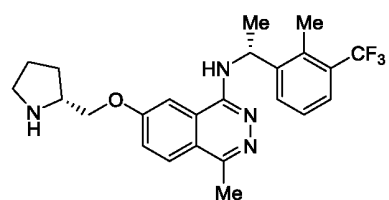
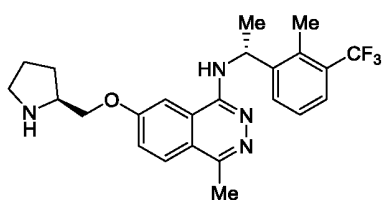
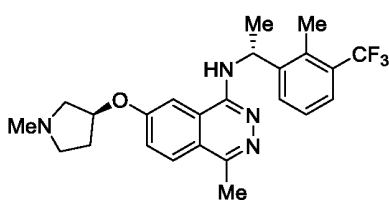
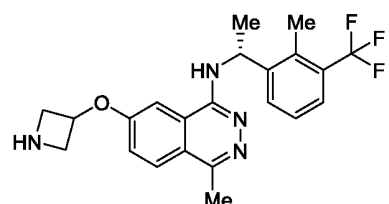
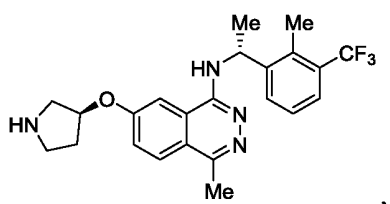
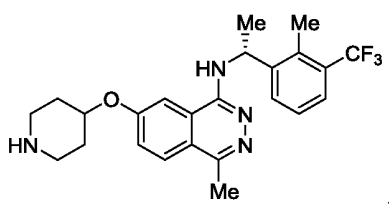
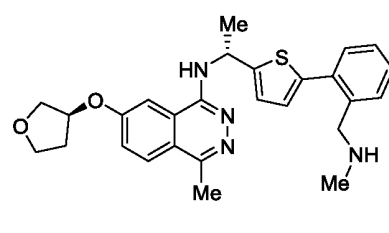
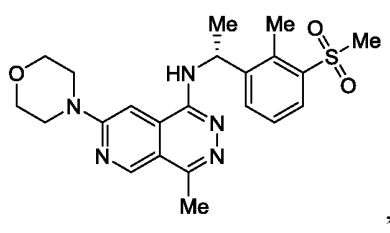
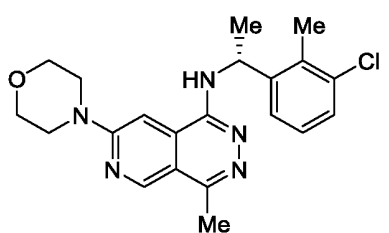
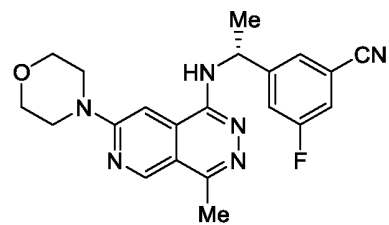
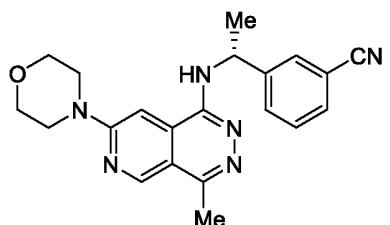
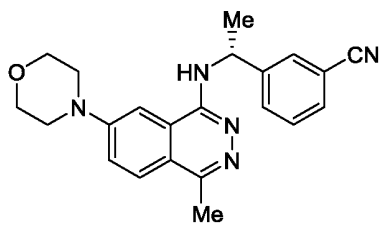
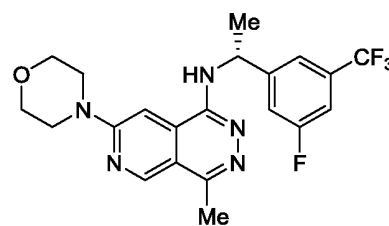
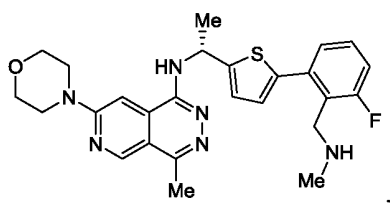
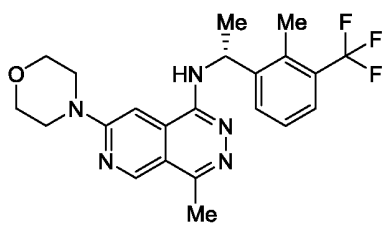




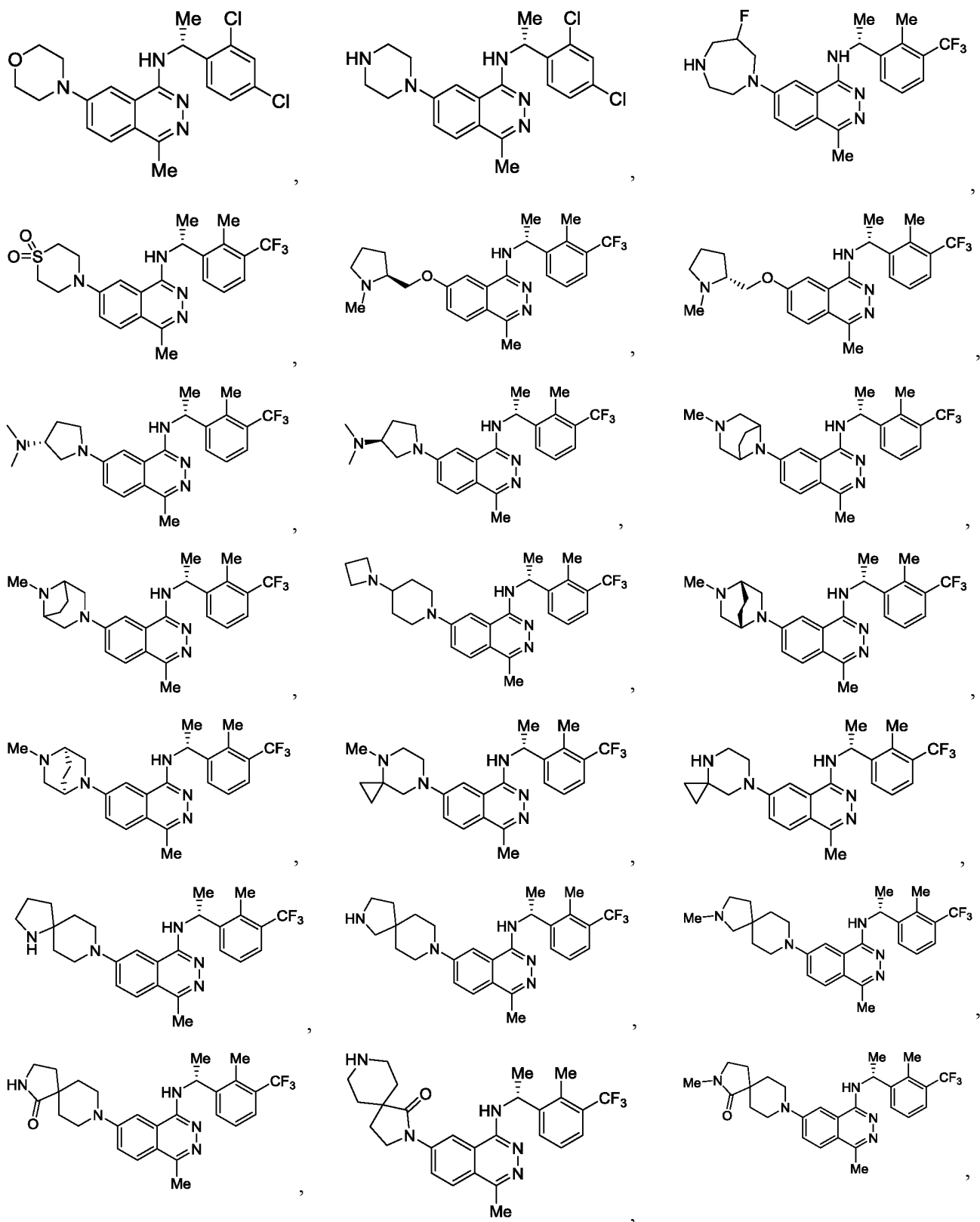


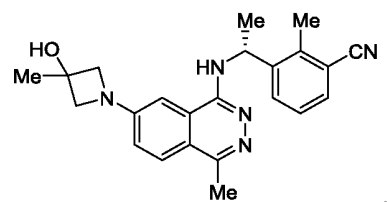
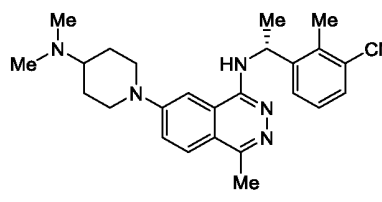
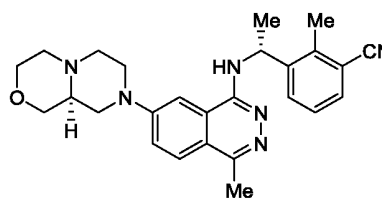
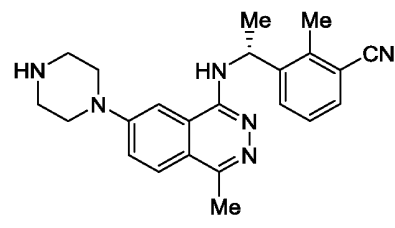
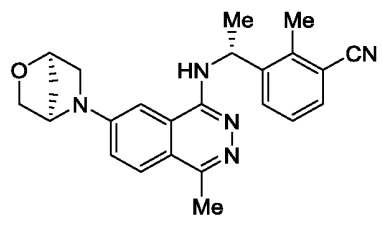
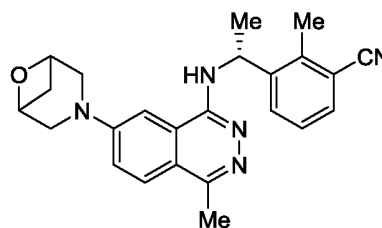
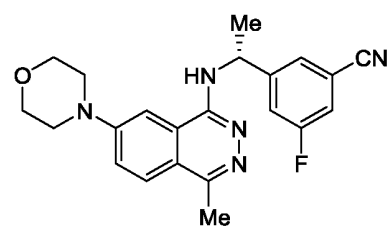
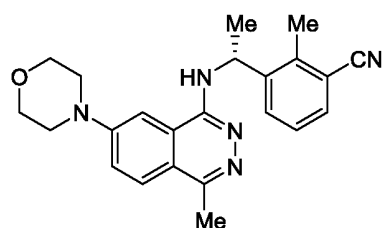
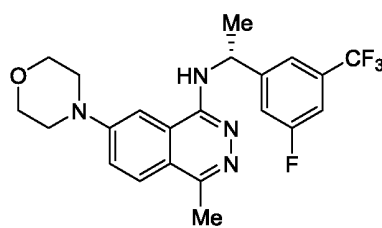
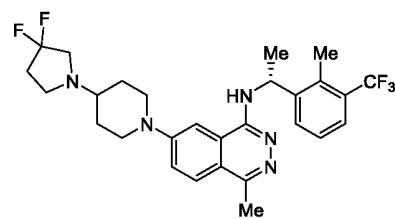
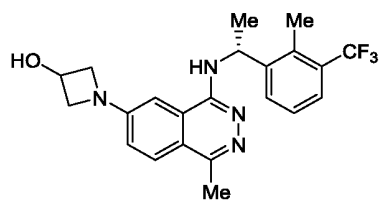
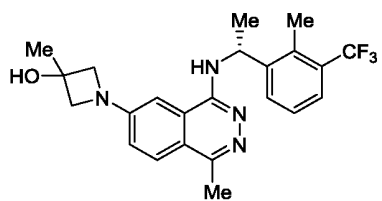
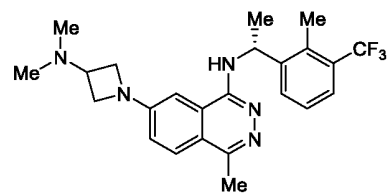
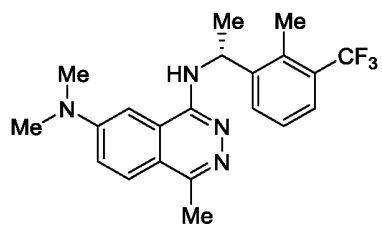
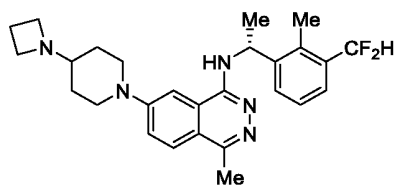
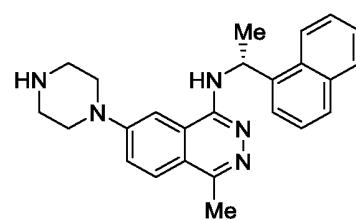
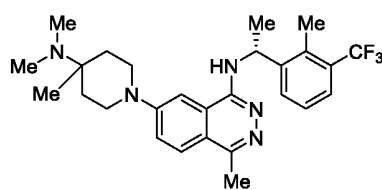
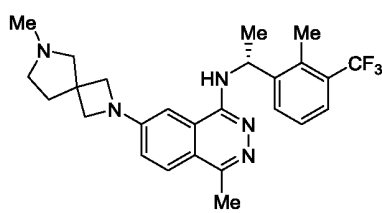


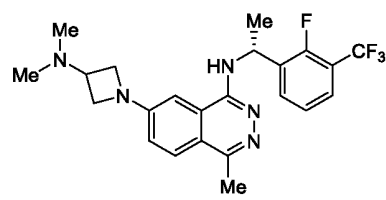
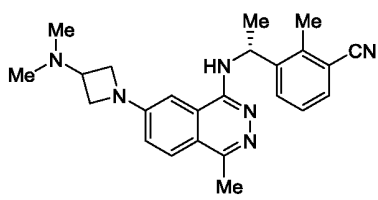
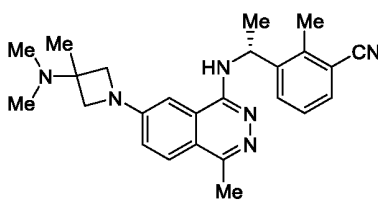
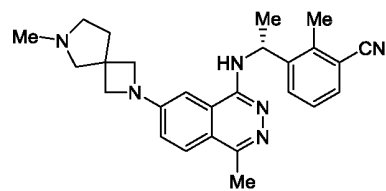
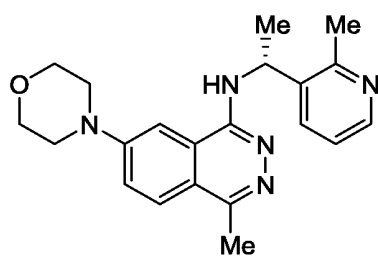
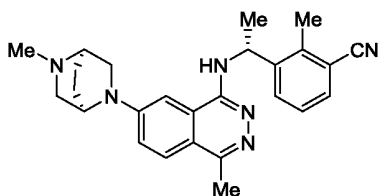
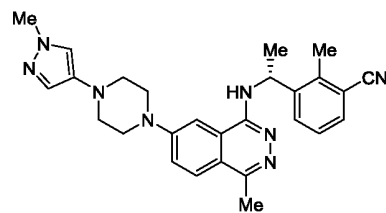
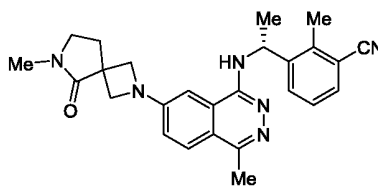
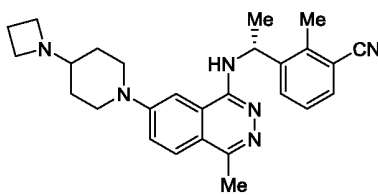
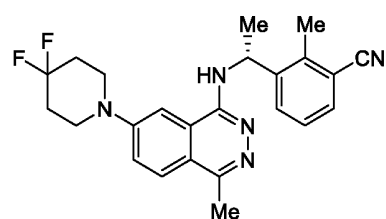
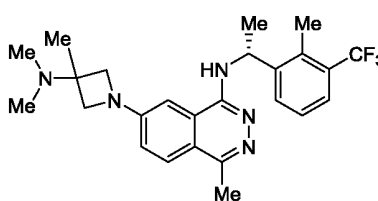
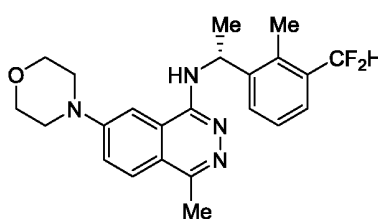
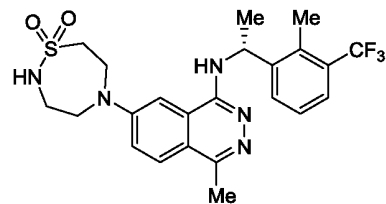
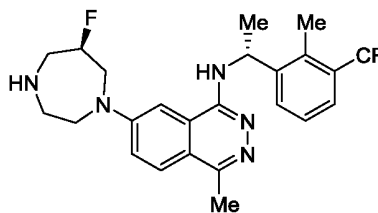
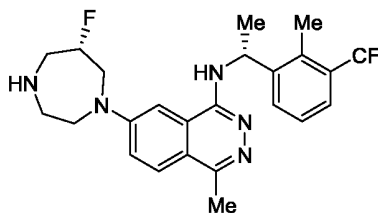
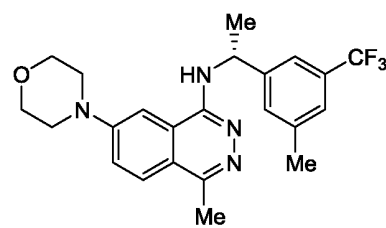
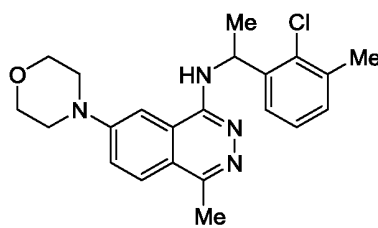
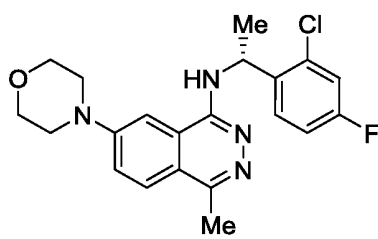


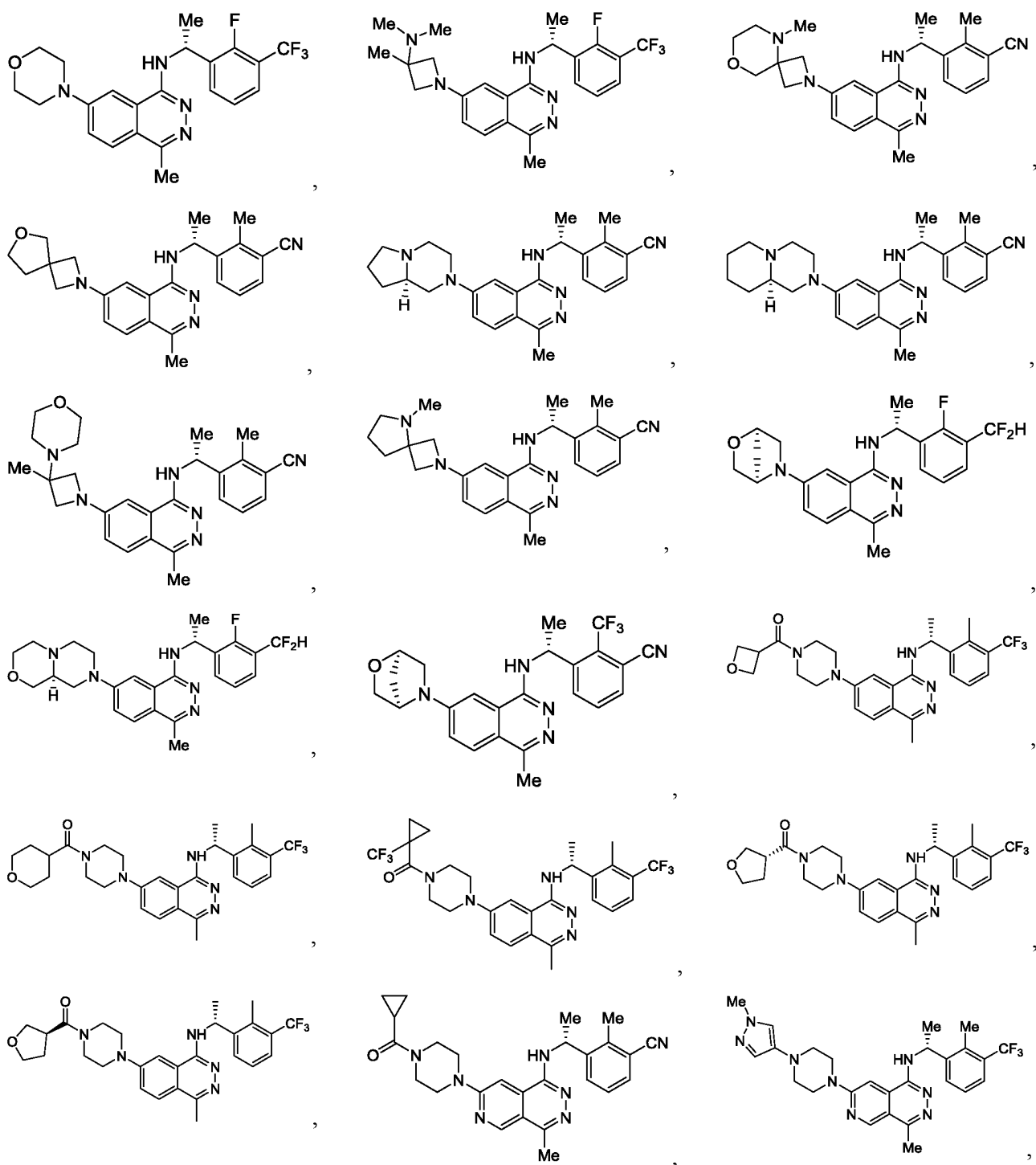


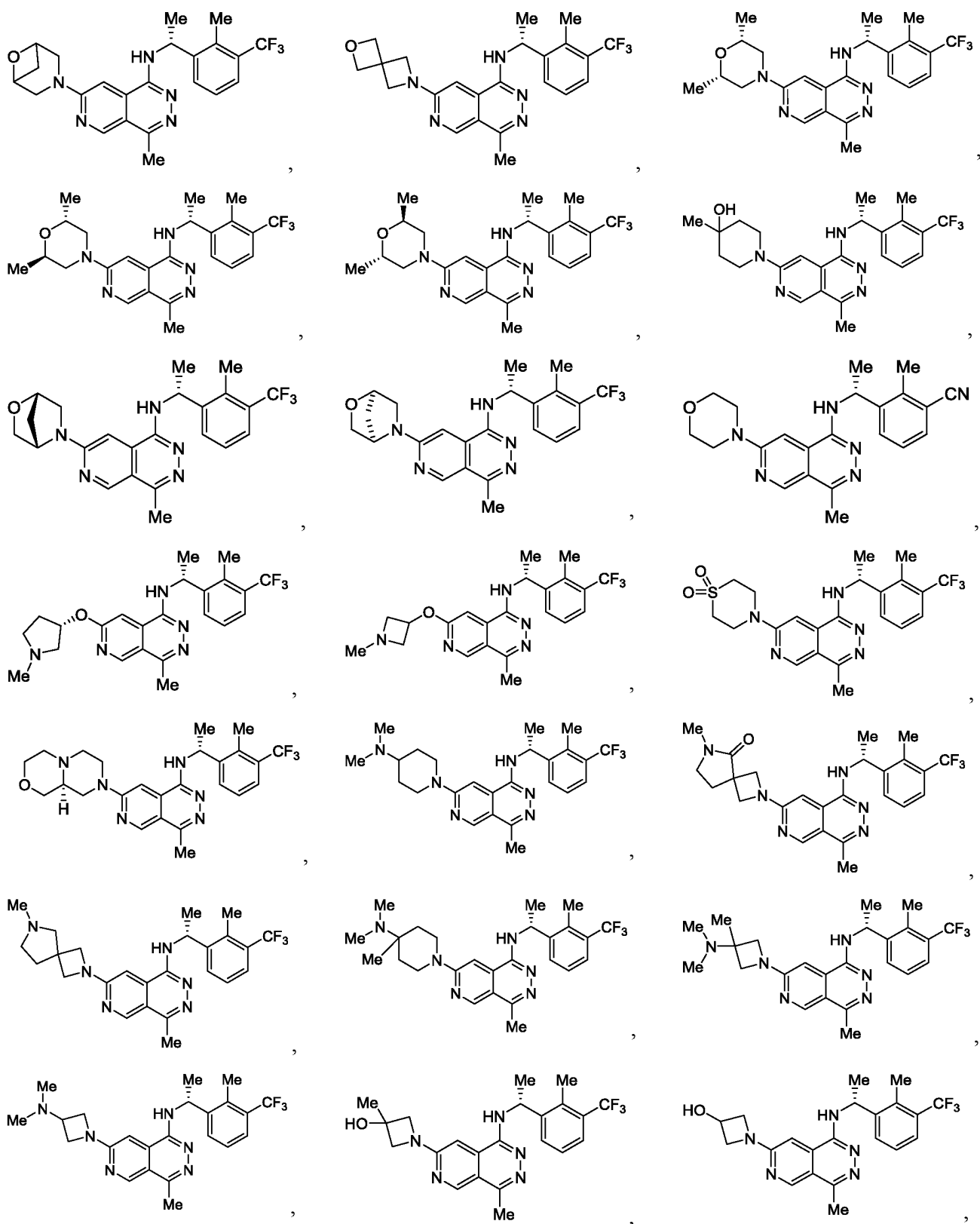


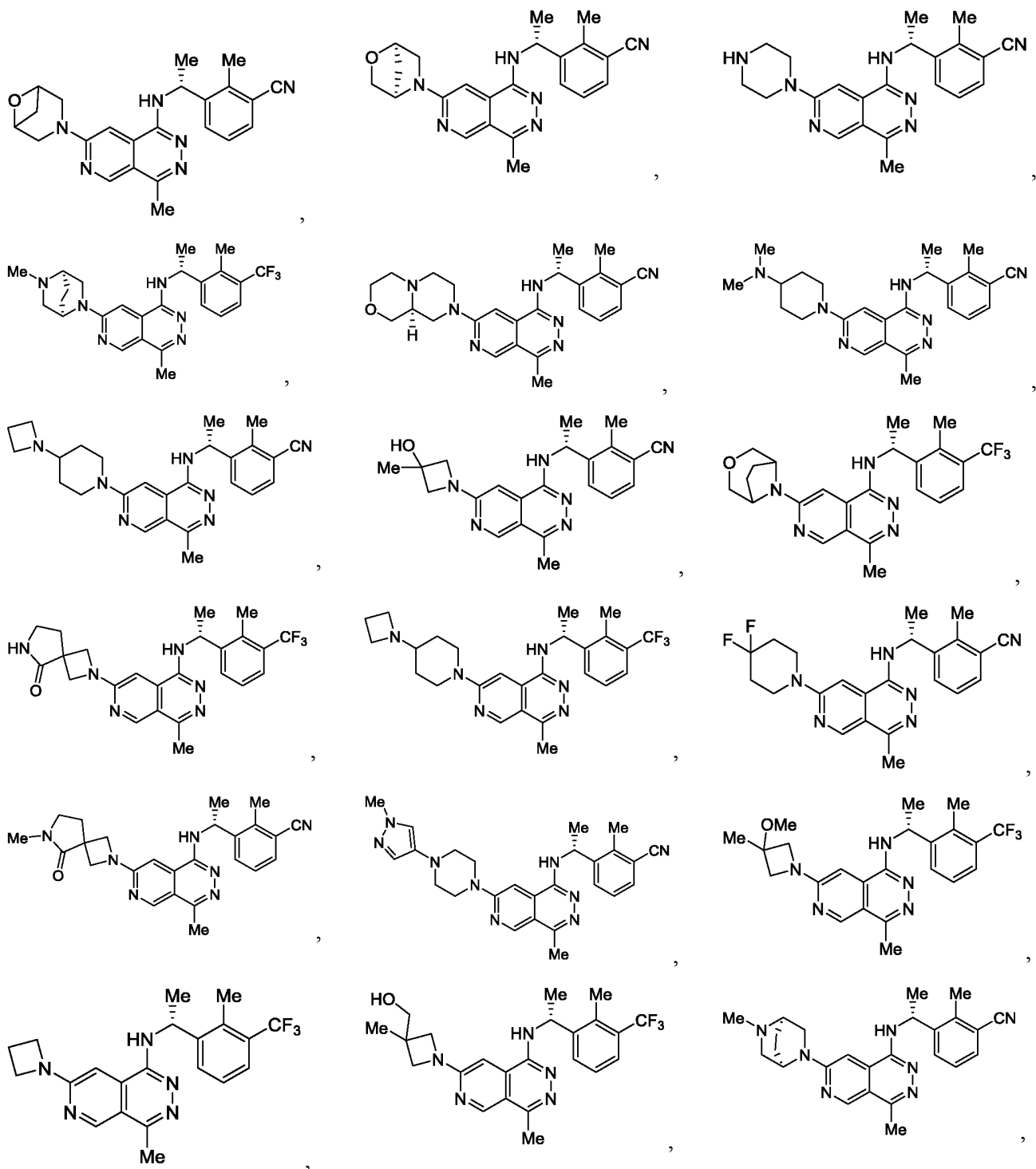


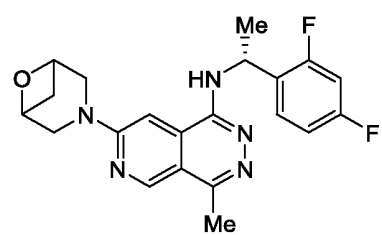
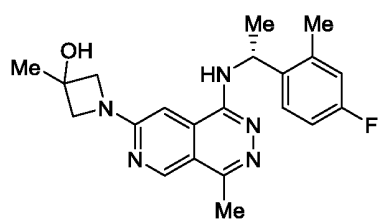
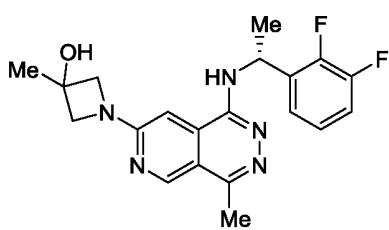
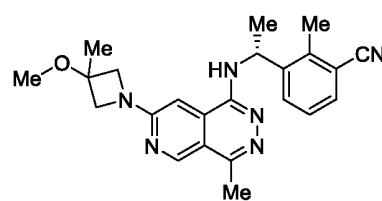
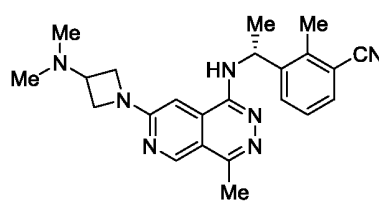
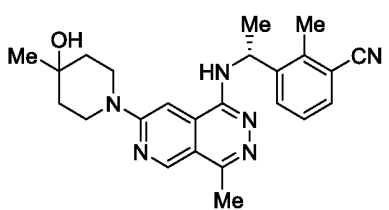
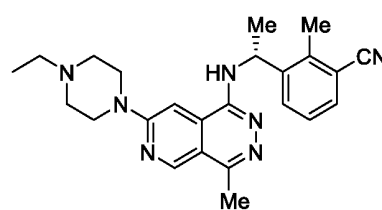
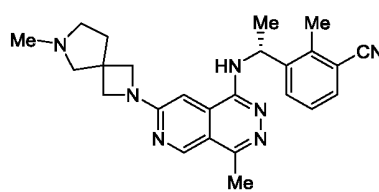
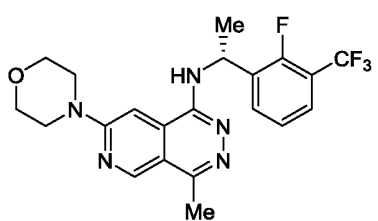
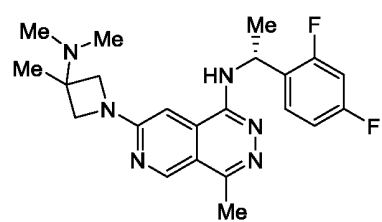
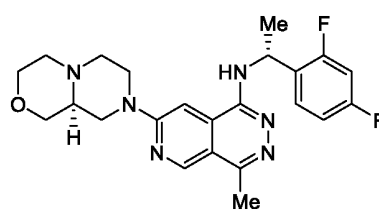
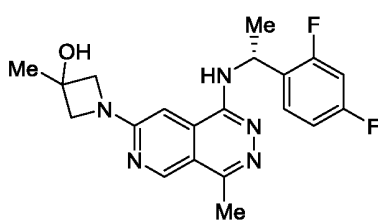
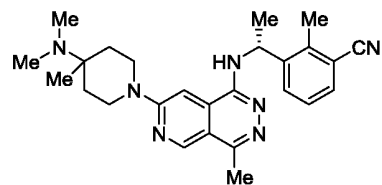
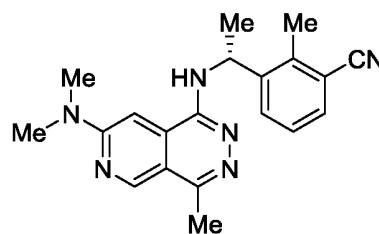
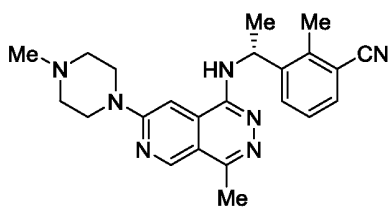
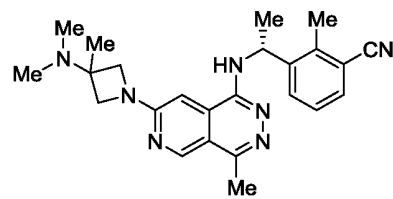
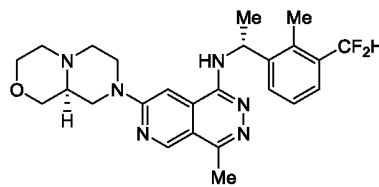
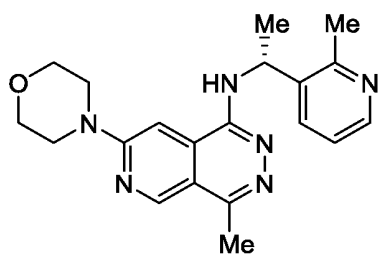


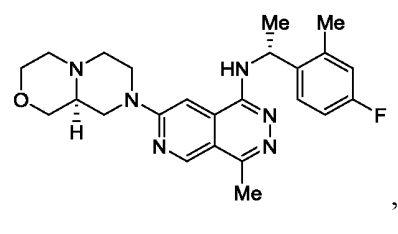
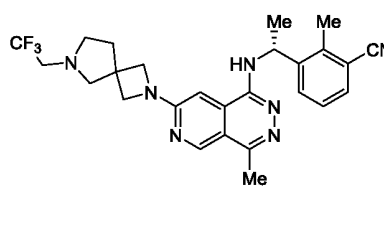
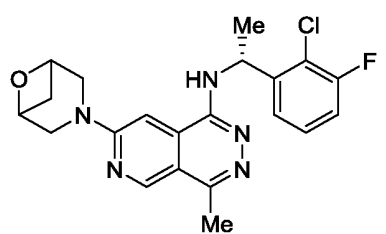
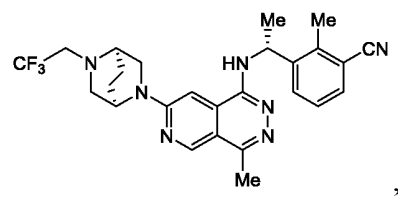
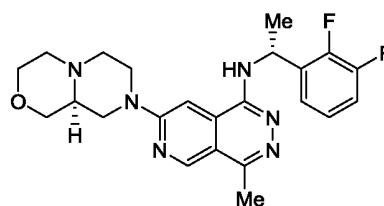
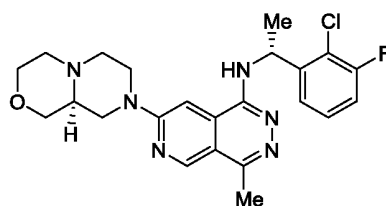
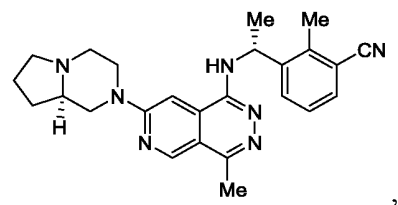
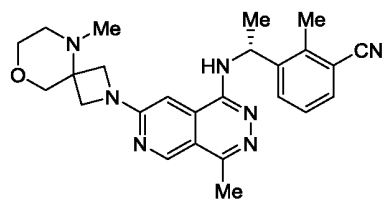
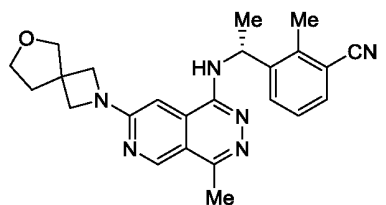
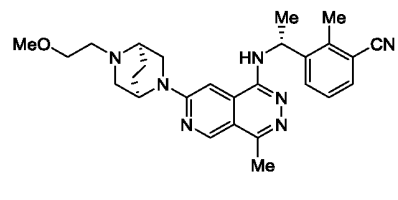
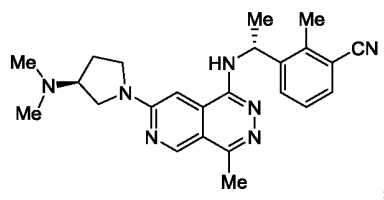
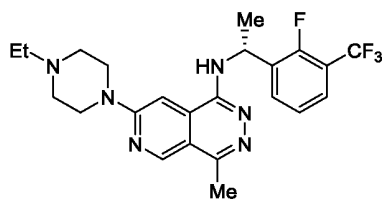
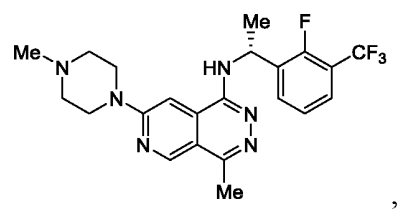
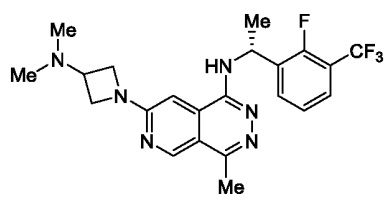
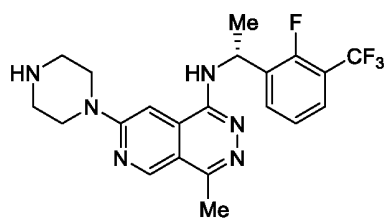
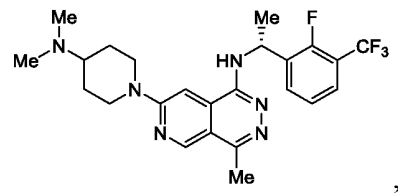
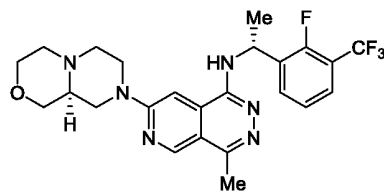
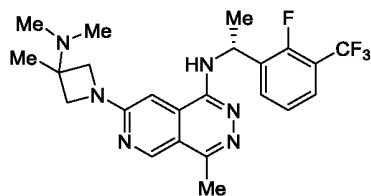
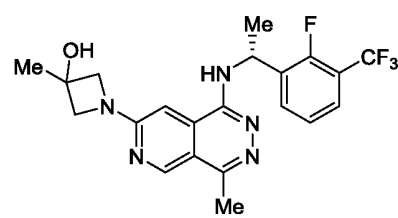
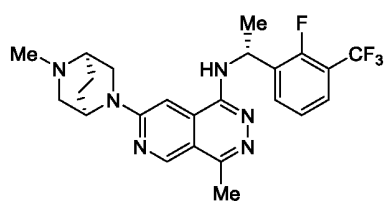
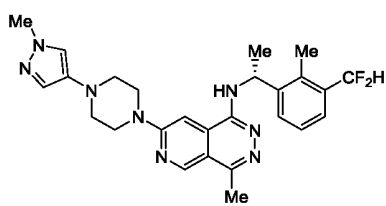


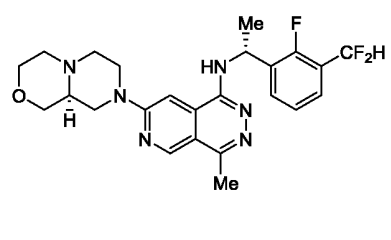
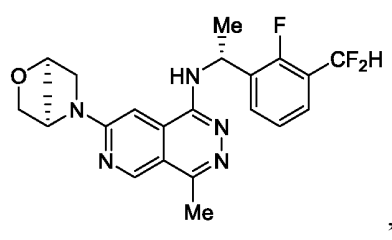
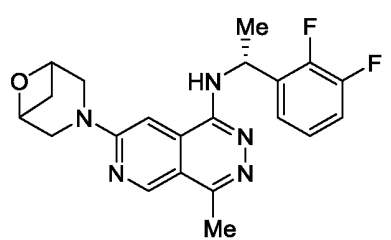
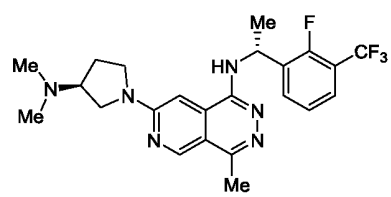
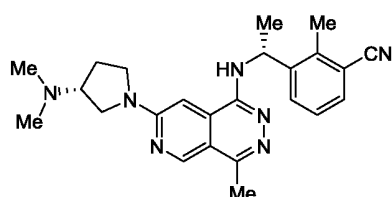
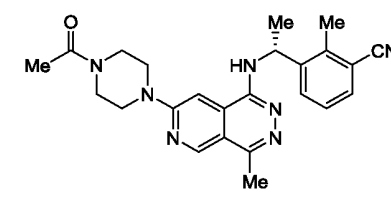
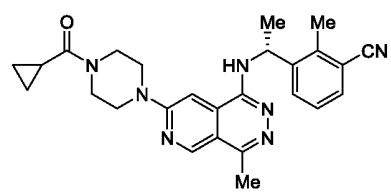
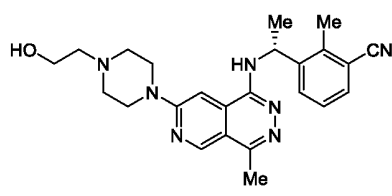
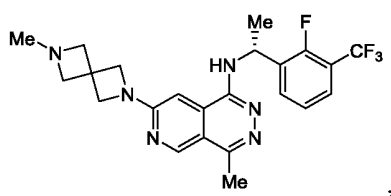
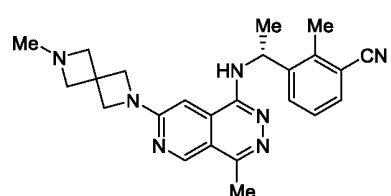
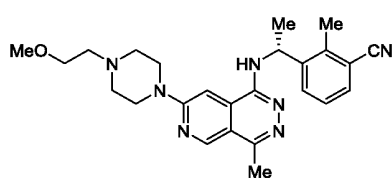
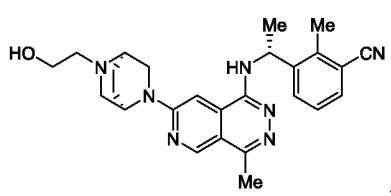
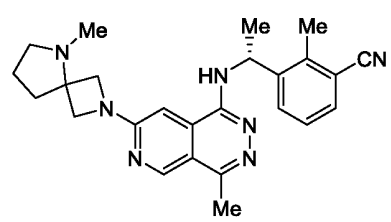
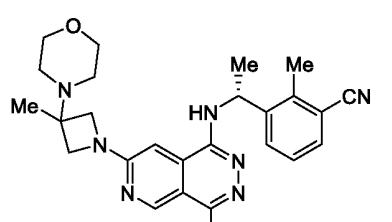
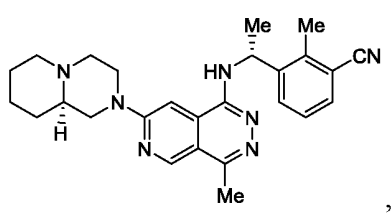
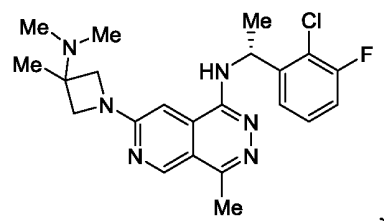
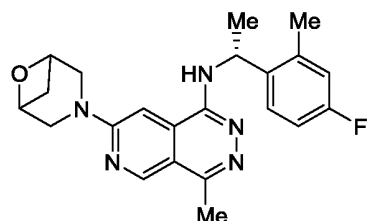
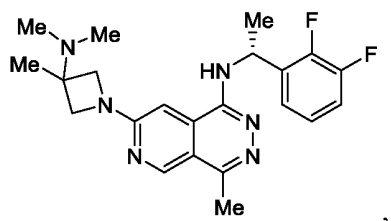
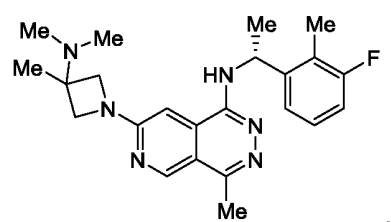
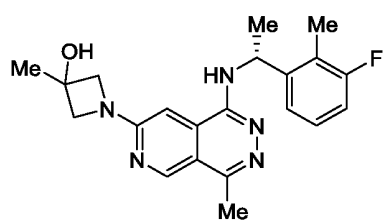
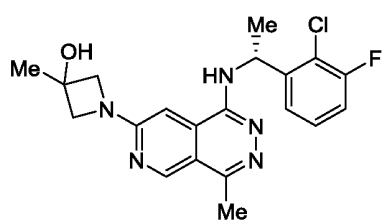


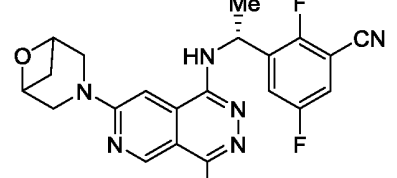
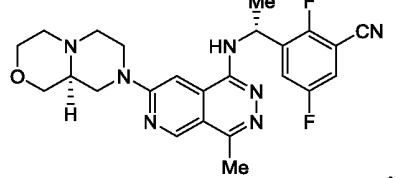
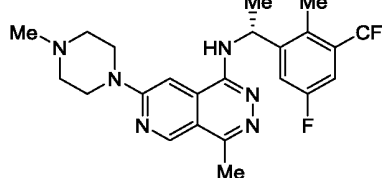
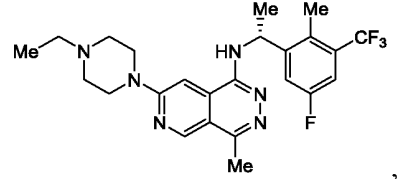
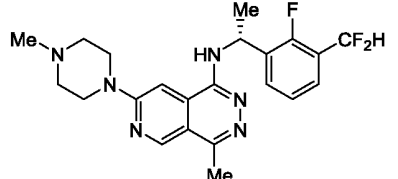
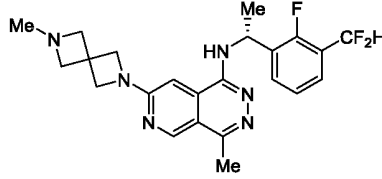
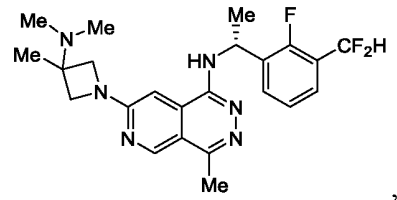
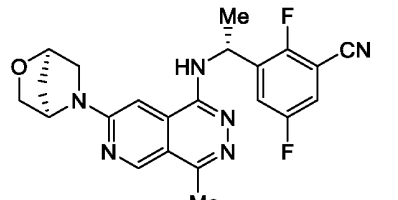
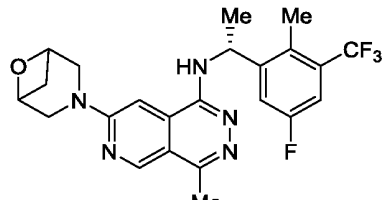
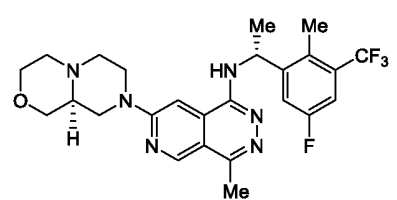
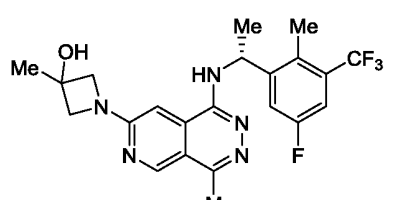
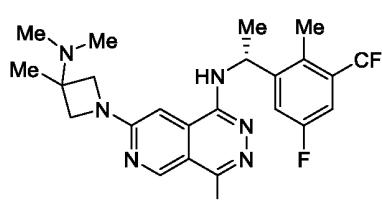
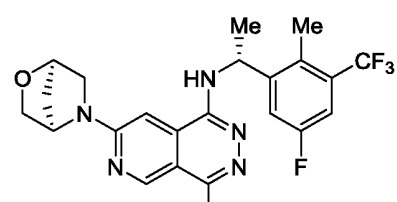
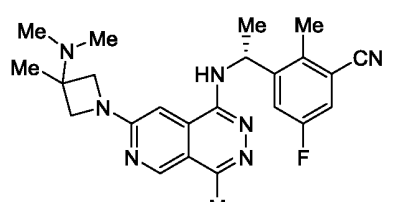
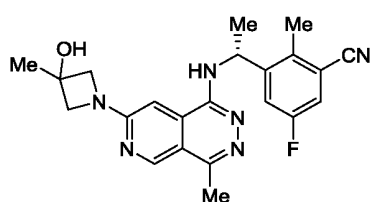
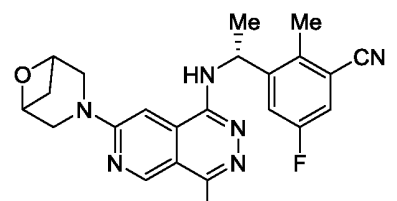
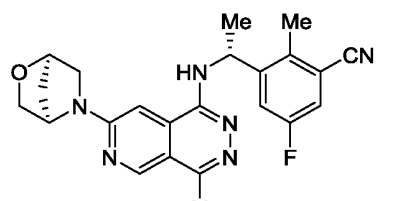
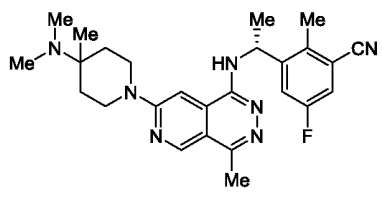
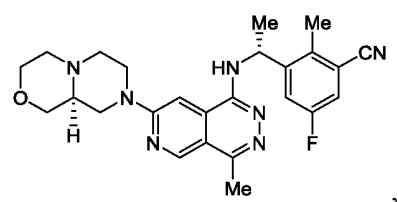
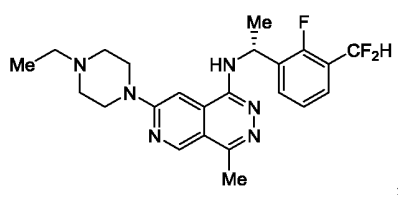
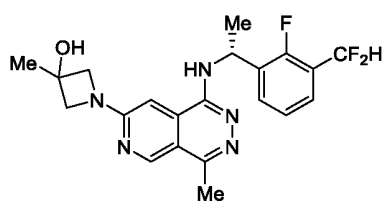


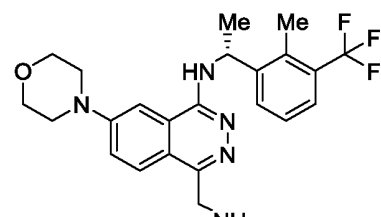
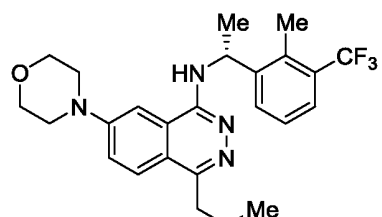
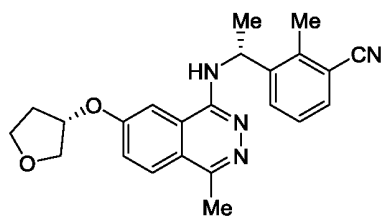
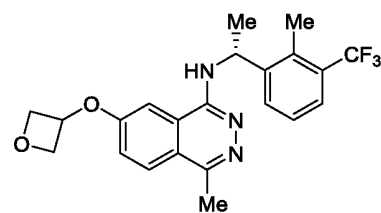
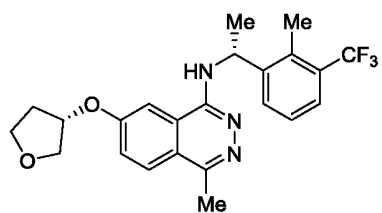
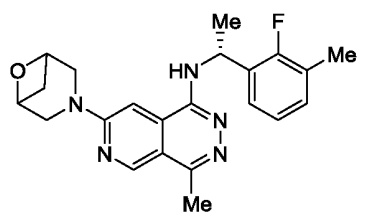
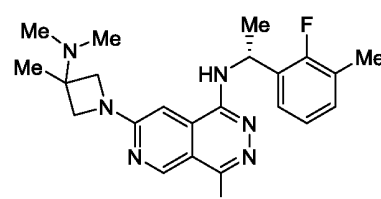
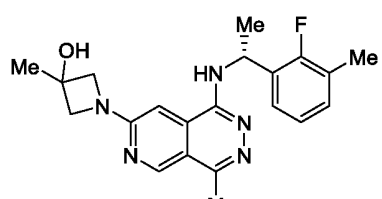
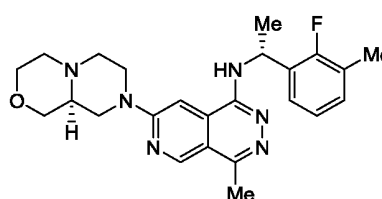
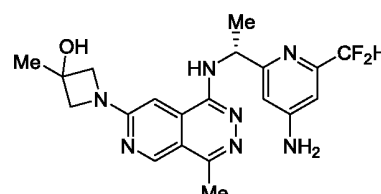
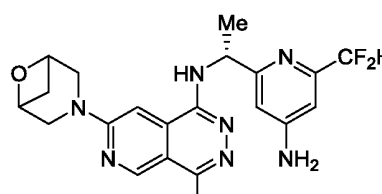
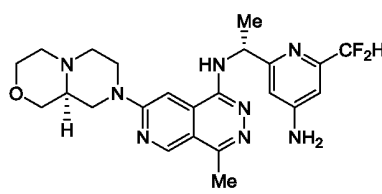
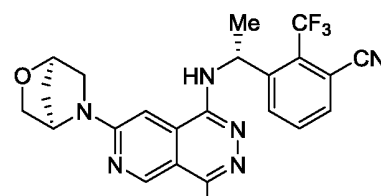
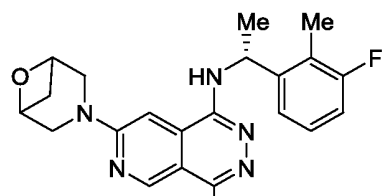
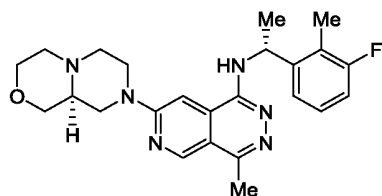
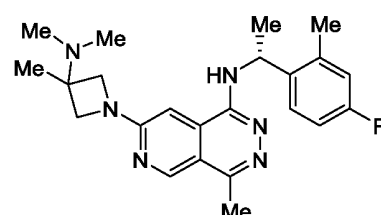
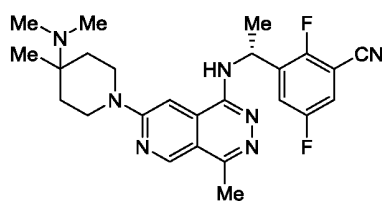
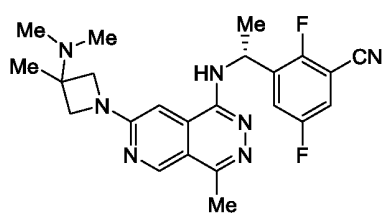






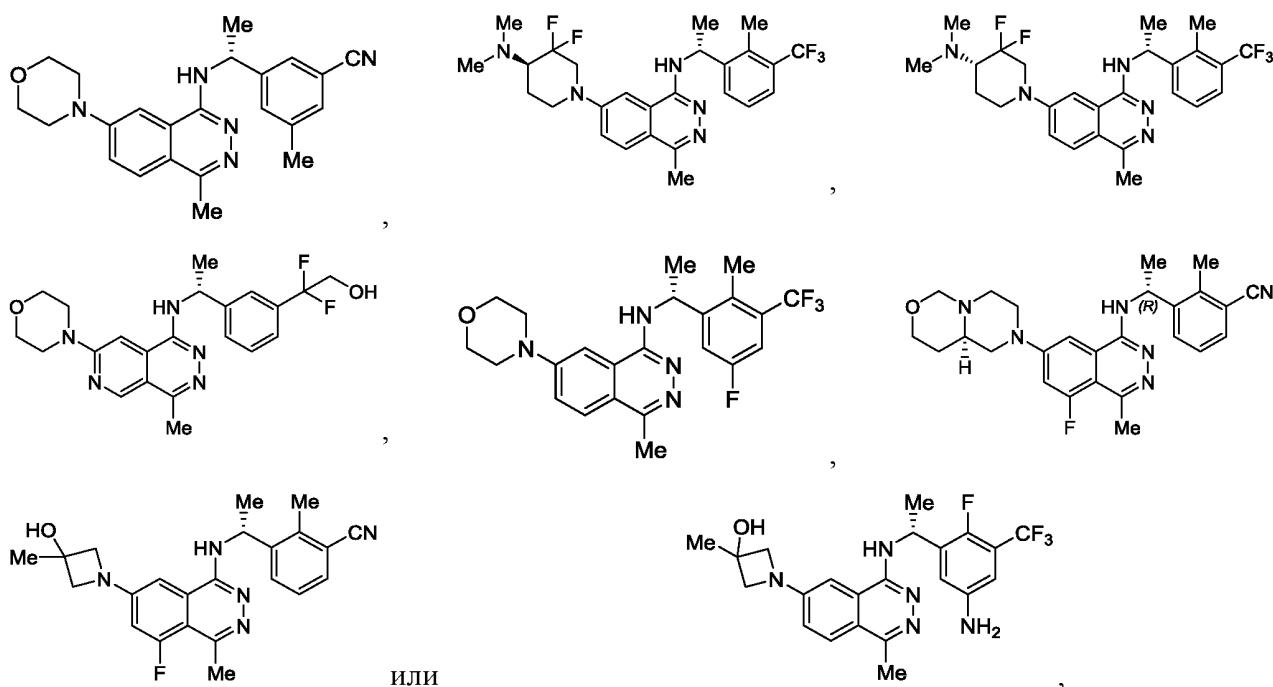












и фармацевтически приемлемые соли приведенных выше соединений.

[0156] Соединения формулы (I) могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

5 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0157] Согласно другому аспекту в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SOS1 согласно изобретению и фармацевтически приемлемый(-ое) носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Соединения согласно изобретению могут быть включены в состав любым способом, хорошо известным в данной области техники, который может быть получен с возможностью введения любым способом, включая без ограничений парентеральный, пероральный, подъязычный, чрескожный, местный, интраназальный, внутритрахеальный или ректальный. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению вводят внутривенно в больничных условиях. В определенных других вариантах реализации введение предпочтительно можно проводить пероральным способом.

[0158] Характеристики носителя зависят от способа введения. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» обозначает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или

организм, и который не ухудшает эффективность биологической активности активного(-ых) ингредиента(-ов). Таким образом, композиции согласно изобретению могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, вещества, повышающие растворимость, и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18е издание, ред. А. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[0159] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют целевую биологическую активность вышеуказанных соединений и обладают минимальными нежелательными токсикологическими эффектами или не имеют их вовсе. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются указанными, соли присоединения кислоты, полученные из неорганических кислот (например, хлороводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты и т.д.), и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфокислота, нафталиндисульфокислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые, в частности, включают четвертичную аммонийную соль формулы $--NR^+Z^-$, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолат, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

[0160] Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества и не вызывающем тяжелые токсические эффекты у пациента, которого лечат. Доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в день, чаще от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела реципиента в день. Типовая

дозировка для местного введения может составлять 0,01-3% (масс./масс.) в подходящем носителе. Диапазон эффективных дозировок фармацевтически приемлемых производных может быть вычислен в пересчете на массу доставляемого исходного соединения. Если производное проявляет активность как таковое, то эффективная дозировка может быть

5 оценена, как описано выше, с учетом массы производного или другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

[0161] Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, можно применять в способах, описанных в настоящем документе.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

- 10 [0162] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложены способы ингибирования активности SOS1 в клетке, включающие приведение клетки, в которой необходимо ингибировать активность SOS1, в контакт *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемую соль.
- 15 [0163] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, в частности, рассматривают как подходящие для ингибирования активности SOS1 в клетке. В одном из вариантов реализации клетку, в которой необходимо ингибировать активность SOS1, приводят в контакт *in vivo* с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I) для отрицательной модуляции активности SOS1. В других вариантах
- 20 реализации можно применять терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли или фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I). В одном из вариантов реализации клетка имеет активирующую мутацию члена семейства Ras, такого как KRas, HRas или NRas. В одном из вариантов реализации в клетке нарушена активность SOS1. В одном из вариантов реализации нарушение
- 25 активности SOS1 происходит в результате активирующей мутации SOS1. В одном из вариантов реализации активирующая мутация SOS1 представляет собой мутацию N233S или N233Y. В одном из вариантов реализации в клетке нарушена активность NF-1 или NF-2. В одном из вариантов реализации нарушение активности NF-1 или NF-2 происходит в результате активирующей мутации NF-1 или NF-2.
- 30 [0164] Благодаря отрицательной модуляции активности SOS1 указанные способы разработаны с возможностью блокирования взаимодействия SOS1 с членом семейства Ras

и повышения содержания ГТФ, связанного с белками RAS, что тем самым снижает или ингибирует обмен нуклеотидами с образованием ГТФ и фиксирует член семейства Ras в связанной с ГДФ неактивной форме, в результате чего происходит ингибирование последующей передачи сигнала, опосредованной Ras. Клетки можно приводить в контакт с одной дозой или несколькими дозами в соответствии с конкретным режимом лечения для осуществления желаемой отрицательной модуляции SOS1.

[0165] Согласно другому аспекту предложены способы лечения рака, включающие введение пациенту, страдающему от рака, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемые соли. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с семейством Ras. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с SOS-1. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с NF-1/NF-2.

[0166] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения широкого спектра раковых заболеваний, включая опухоли, такие как карциномы предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, шейки матки, карциномы яичка и т.д. Более конкретно, раковые заболевания, которые можно лечить композициями и способами согласно изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, такие типы опухолей, как астроцитарные опухоли, карциномы и саркомы молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишки, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, печеночноклеточные опухоли, опухоли гортани, легкого, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной железы. Более конкретно, указанные соединения можно применять для лечения: заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легкого: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы,

гастриномы, карциноидных опухолей, виомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки

5 (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), семенников (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициально-клеточной карциномы,

10 фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, печеночноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, карциномы ампулярного отдела толстой кишки, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы,

15 хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы,

20 деформирующего остоза), оболочек головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия), шейки

25 матки (карциномы шейки матки, предопухолевой дисплазии шейки матки), яичника (карциномы яичника (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулезо-текально-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных женских половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы,

30 аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы),

фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, диспластического невуса, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В определенных вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

[0167] В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с семейством Ras, такой как рак, связанный с KRas, NRas или HRas. В определенных вариантах реализации рак, связанный с семейством Ras, представляет собой немелкоклеточный рак легкого или рак поджелудочной железы. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с SOS1. В определенных вариантах реализации рак, связанный с SOS1, представляет собой аденокарциному легкого, эмбриональную рабдомиосаркому, опухоль семенников из клеток Сертоли и зернисто-клеточные опухоли кожи. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с NF-1.

[0168] Концентрация и способ введения пациенту могут зависеть от рака, который лечат.

Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и соли, также можно вводить совместно с другими антинеопластическими соединениями, например, с химиотерапевтическими средствами, или применять в комбинации с другими способами лечения, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство, как в качестве адъюванта перед операцией, так и после операции.

ОБЩАЯ РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПРИМЕРЫ

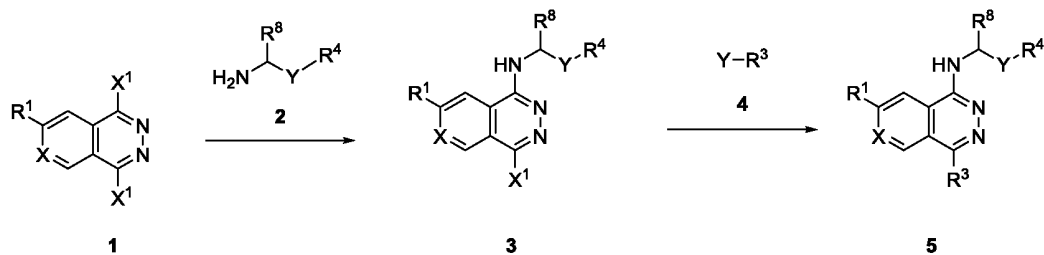
ОБЩИЕ РЕАКЦИОННЫЕ СХЕМЫ

[0169] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений в способах синтеза и реакционных схемах, описанных в настоящем документе, или могут

быть получены с использованием других реагентов и традиционных способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

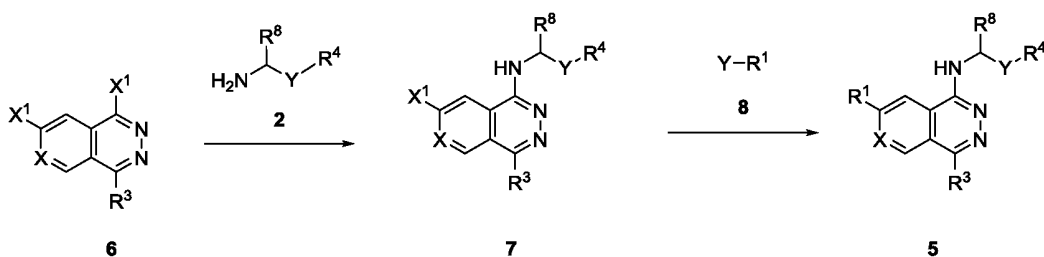
[0170] Например, промежуточные соединения для получения соединений и соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть получены согласно общим реакционным схемам I - VI:

Общая реакционная схема I



[0171] На общей реакционной схеме I соединение 5 является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме I проводят взаимодействие 1 с амином, таким как промежуточное соединение 2, указанное взаимодействие, например, может проходить по реакции нуклеофильного замещения или реакции, катализируемой металлом, с получением соединения 3. Затем можно обрабатывать соединение 3 по катализируемой металлом реакции с использованием партнера по реакции сочетания, такого как производное бороновой кислоты, Y-R³ 4, в присутствии подходящего основания, например, карбоната натрия, с получением указанного в заголовке соединения 5.

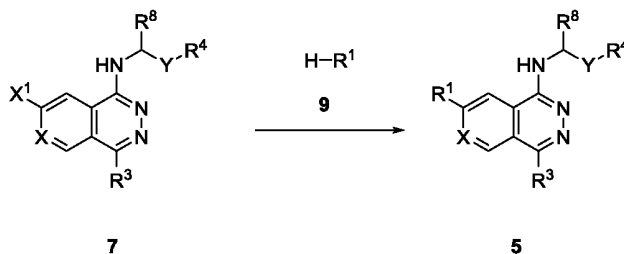
Общая реакционная схема II



[0172] На общей реакционной схеме II соединение 5 является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме II проводят взаимодействие 6 с амином, таким как промежуточное соединение 2, указанное взаимодействие, например, может проходить по реакции нуклеофильного замещения или реакции, катализируемой металлом, с получением соединения 7. Затем можно обрабатывать соединение 7 по катализируемой металлом реакции с использованием партнера по реакции сочетания,

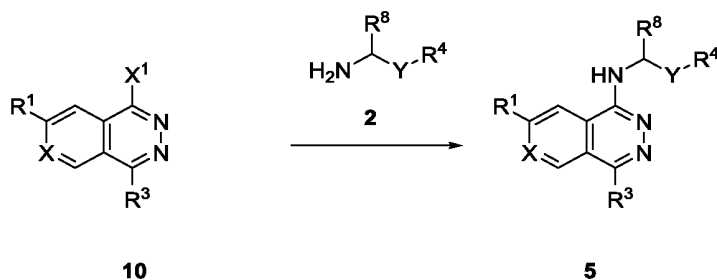
такого как производное бороновой кислоты, $Y-R^1$ **8**, в присутствии подходящего основания, например, карбоната натрия, с получением указанного в заголовке соединения **5**.

Общая реакционная схема III



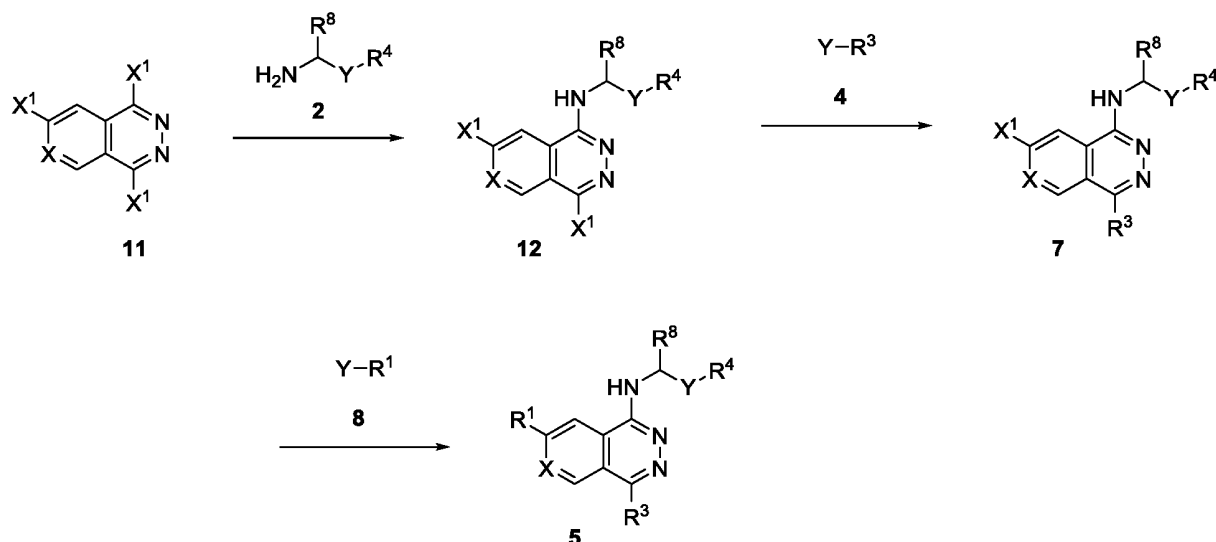
[0173] На общей реакционной схеме III соединение **5** является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме III соединение **7** можно обрабатывать как по катализируемой металлом реакции, так и по реакции нуклеофильного замещения, с использованием партнера по сочетанию, такого как спирт или амин, $H-R^1$ **9**, в присутствии подходящего основания, например, карбоната цезия, с получением указанного в заголовке соединения **5**.

Общая реакционная схема IV



[0174] На общей реакционной схеме IV соединение **5** является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме IV проводят взаимодействие соединения **10** с амином, таким как промежуточное соединение **2**, указанное взаимодействие может происходить, например, по реакции нуклеофильного замещения или катализируемой металлом реакции, с получением указанного в заголовке соединения **5**.

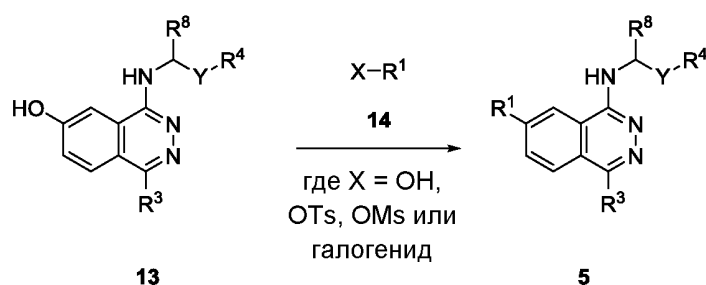
Общая реакционная схема V



[0175] На общей реакционной схеме V соединение **5** является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме V проводят взаимодействие **11** с амином, таким как промежуточное соединение **2**, указанное взаимодействие, например, может проходить по реакции нуклеофильного замещения или реакции, катализируемой металлом, с получением соединения **12**. Затем можно обрабатывать соединение **12** по катализируемой металлом реакции с использованием партнера по реакции сочетания, такого как производное бороновой кислоты, $Y-R^3$ **4**, в присутствии подходящего основания, например, карбоната натрия, с получением соединения **7**. Затем можно обрабатывать соединение **7** по катализируемой металлом реакции с использованием партнера по реакции сочетания, такого как производное бороновой кислоты, $Y-R^1$ **8**, в присутствии подходящего основания, например, карбоната натрия, с получением указанного в заголовке соединения **5**.

15

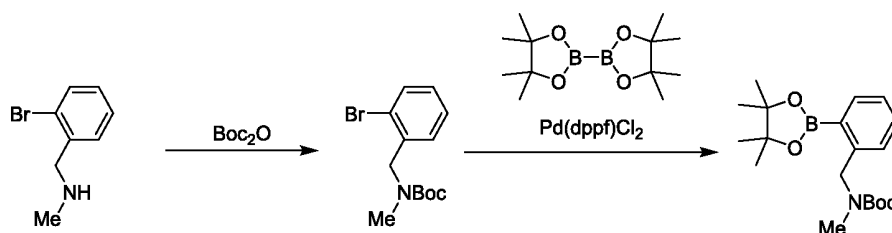
Общая реакционная схема VI



[0176] На общей реакционной схеме VI соединение **5** является одним из примеров формулы (I). На указанной общей реакционной схеме VI можно использовать соединение **13** в реакции замещения с использованием партнера по сочетанию, такого как спирт, галогенид, тозилат или мезитат $X-R^1$ **14**, в присутствии подходящего основания или партнера по реакции сочетания, например, карбоната цезия или диэтилазодикарбоксилата, с получением соединения **5**.

[0177] Последующие промежуточные соединения можно применять для получения соединений согласно настоящему изобретению.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А



[0178] Стадия А: В смесь 1-(2-бромфенил)-N-метилметанамина (6,50 г, 32,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (70,0 мл) по каплям добавляли Boc₂O (7,80 г, 35,7 ммоль, 8,21 мл, 1,10 экв.) при 25°C и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Непосредственно концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-(2-бромбензил)(метил)карбамата (7,50 г, 25,0 ммоль, выход 76,9%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0179] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (ушир. d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 4,61 - 4,42 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 1,60 - 1,33 (m, 9H).

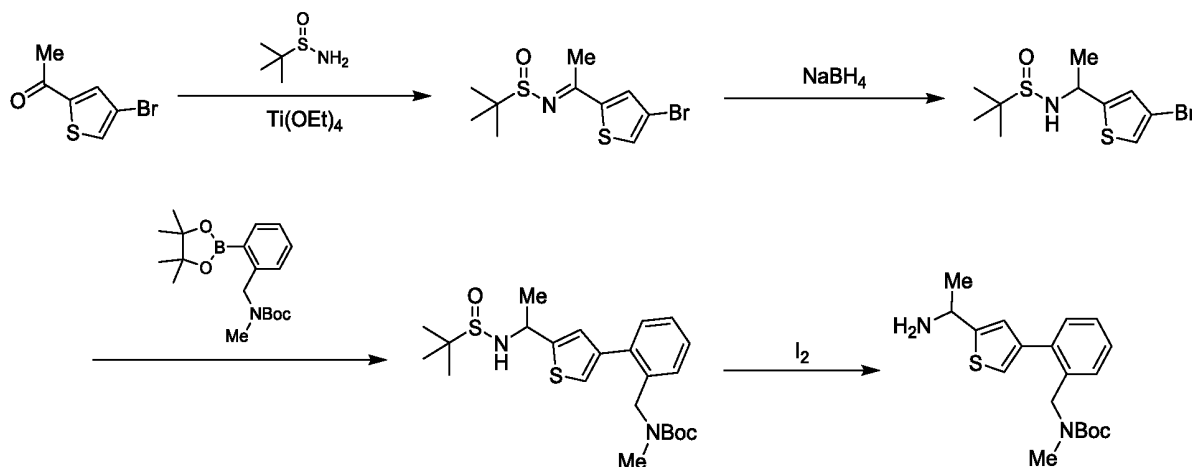
[0180] Стадия В: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь *трет*-бутил-(2-бромбензил)(метил)карбамата (7,00 г, 23,3 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (8,88 г, 35,0 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (1,71 г, 2,33 ммоль, 0,10 экв.) и ацетата калия (5,72 г, 58,3 ммоль, 2,50 экв.) в диоксане (80,0 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением *трет*-

бутил-метил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (8,00 г, 23,0 ммоль, выход 98,8%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0181] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (ушир. d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 4,85 - 4,63 (m, 2H), 2,92 - 2,73 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 9H), 1,35 (s, 12H).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В



[0182] Стадия А: В раствор 1-(4-бромтиофен-2-ил)этан-1-она (4,00 г, 19,5 ммоль, 1,10 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (2,15 г, 17,7 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (56,0 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,09 г, 35,5 ммоль, 7,35 мл, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 70°C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (15,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Промывали остаток смесью петролейный эфир/этилацетат = 5/1 (10 мл), фильтровали и собирали осадок с фильтра, и сушили в вакууме с получением *N*-(1-(4-бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,00 г, 9,73 ммоль, выход 54,9%) в виде желтого твердого вещества.

15

[0183] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

[0184] Стадия В: В раствор *N*-(1-(4-бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,70 г, 12,0 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40,0 мл) добавляли боргидрид натрия (1,36 г, 36,0 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C . Медленно нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. Выливали смесь в ледяную воду (15,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут при 0°C . Экстрагировали водную фазу этилацетатом (30,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30,0 мл $\times$

20

3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *N*-(1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,60 г, 9,51 ммоль, выход 79,3%, чистота 82,0%) в виде желтого маслянистого вещества.

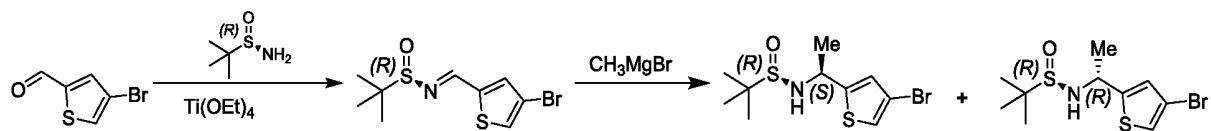
[0185] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 6,98 - 6,96 (s, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,55 (ушир.d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,24 (s, 9H).

[0186] Стадия С: В раствор *N*-(1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,00 г, 9,67 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-метил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (5,04 г, 14,5 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (35,0 мл) и воде (8,00 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,12 г, 967 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (9,45 г, 29,01 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (1,40 г, 3,11 ммоль, выход 32,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]$: 451,2.

[0187] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (1,40 г, 4,88 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) и воде (5,00 мл) добавляли йод (232 мг, 1,46 ммоль, 295 мкл, 0,30 экв.). Перемешивали смесь при 50°C в течение 30 минут. Выливали остаток в насыщенный водный раствор сульфита натрия (30,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15,0 мл $\times$ 2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30,0 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (1,20 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[0188] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (ушир.s, 1H), 4,49 (ушир.d, $J = 19,2$ Гц, 2H), 4,40 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,72 (ушир.d, $J = 19,2$ Гц, 3H), 1,53 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С И D



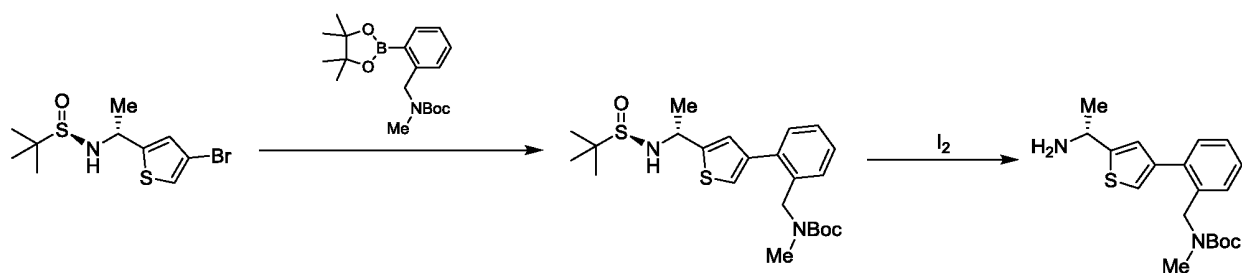
[0189] Стадия А: В раствор 4-бромтиофен-2-карбальдегида (20,0 г, 104 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,1 г, 99,5 ммоль, 0,95 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли этоксид титана (IV) (47,8 г, 209 ммоль, 43,4 мл, 2,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем выливали смесь в воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут с получением суспензии. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат в вакууме с получением (R,E)-N-((4-бромтиофен-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (20,0 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]: 295,8.

[0190] Стадия В: В раствор (R,E)-N-((4-бромтиофен-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (600 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (3,00 М, 2,04 мл, 3,00 экв.) при 0°C. Затем перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (3,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3,00 мл × 2) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (3,00 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением (R)-N-((S)-1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (элюируется первым, промежуточное соединение С) (120 мг, выход 19,0%) в виде желтого маслянистого вещества и (R)-N-((R)-1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (элюируется 2^м, промежуточное соединение D) (150 мг, 483 мкмоль, выход 23,7%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0191] Промежуточное соединение С: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,51 (ушир.d, J = 3,2 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,24 (s, 9H).

[0192] Промежуточное соединение D: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 3,39 (ушир.d, J = 5,6 Гц, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,25 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Е



[0193] Стадия А: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, 483 мкмоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-метил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (168 мг, 483 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (55,9 мг, 48,3 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (473 мг, 1,45 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота, затем охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (120 мг, 266 мкмоль, выход 55,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1] = 451,1.

[0194] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (ушир.s, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,48 (ушир.d, *J* = 16,0 Гц, 2H), 3,44 (ушир.d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,73 (ушир.d, *J* = 12,8 Гц, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

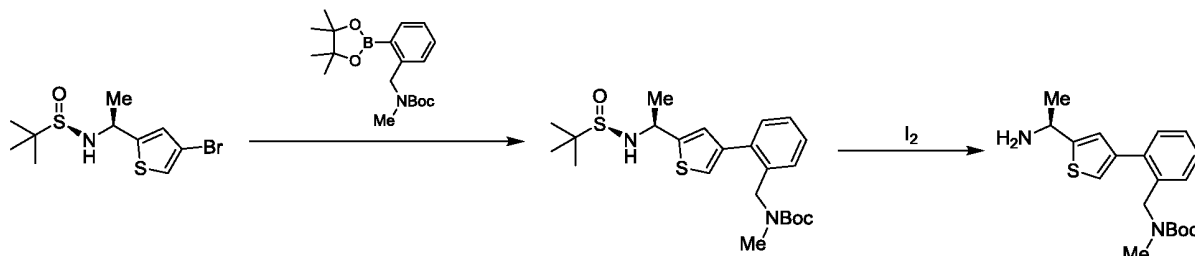
[0195] Стадия В: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (120 мг, 266 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляли йод (20,3 мг, 79,9 мкмоль, 16,1 мкл, 0,30 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 1 часа. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, выливали в насыщенный водный раствор сульфита натрия (2,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3,00 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (3,00 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК)-ACN]; В%: 28% - 38%) с

получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (40,0 мг, 113 мкмоль, выход 42,3%, чистота 97,5%) в виде белого маслянистого вещества.

[0196] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,41 - 7,23 (m, 6H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 9H).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ F



[0197] Стадия А: В раствор (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 322 мкмоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-метил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (112 мг, 322 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37,2 мг, 32,2 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (315 мг, 967 мкмоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (100 мг, 266 мкмоль, выход 68,9%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1] = 451,1$.

[0198] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,03 (ушир.s, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 9H), 1,26 (s, 9H).

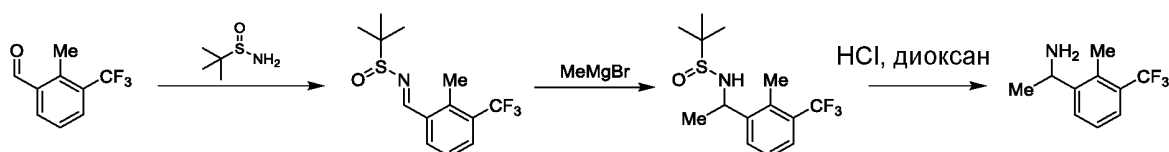
[0199] Стадия В: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (100 мг, 266 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляли йод (16,9 мг, 66,6 мкмоль, 13,4 мкл, 0,30 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 25°C и выливали в насыщенный водный раствор сульфита натрия (2,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3,00 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (3,00 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК)-ACN]; В%: 24%-54%) с получением *трет*-бутил-(*S*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (45,0 мг, 97,7 мкмоль, выход 44,0%, соль ТФУК) в виде белого маслянистого вещества.

5 ЖХМС [M+1] = 347,2.

[0200] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 4,82 - 4,80 (ушир.s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,50 - 1,35 (m, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ G



10 [0201] Стадия А: В раствор 2-метил-3-(трифторметил)бензальдегида (300 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (213 мг, 1,75 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли этоксид титана (IV) (727 мг, 3,19 ммоль, 661 мкл, 2,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов. Выливали реакционную смесь в воду (2,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут с получением суспензии. Фильтровали суспензию и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-*N*-(2-метил-3-(трифторметил)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (360 мг, 1,24 ммоль, выход 77,5%) в виде белого твердого вещества.

[0202] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,98 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,70 (d, *J* = 0,8 Гц, 3H), 1,29 (s, 9H).

20 [0203] Стадия В: В раствор 2-метил-*N*-(2-метил-3-(трифторметил)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (185 мг, 635 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (227 мг, 3,00 М, 635 мкл, 3,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов, затем медленно обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония (10,0 мл). Разделяли органический слой и водную фазу и экстрагировали водную фазу этилацетатом (5,00 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 2-метил-*N*-(1-(2-метил-3-

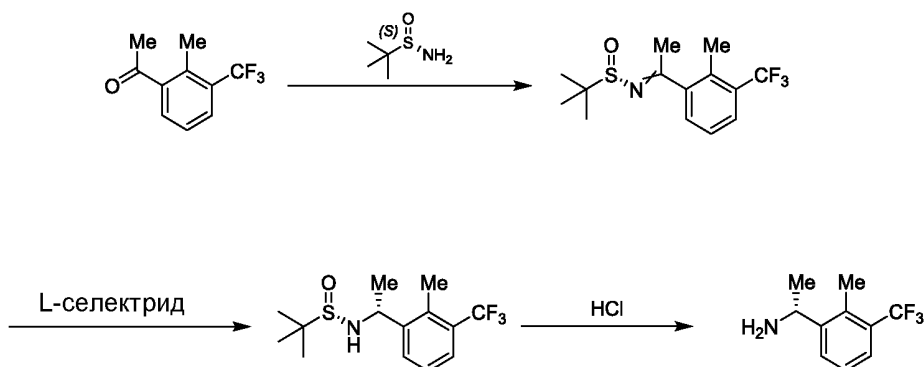
(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (150 мг, 488,0 мкмоль, выход 76,8%) в виде желтого твердого вещества.

[0204] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 5,00 - 4,87 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,54 - 1,50 (m, 6H), 1,26 - 1,24 (m, 9H), 1,22 (s, 9H).

5 [0205] Стадия С: Перемешивали раствор 2-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)-этил)пропан-2-сульфинамида (150 мг, 488,0 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (4,0 М в диоксане, 1,00 мл) при 25°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали осадок с фильтра в вакууме с получением 1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (45,0 мг, выход 38,5%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1] = 204,3$.

10 [0206] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Н



[0207] Стадия А: В раствор 1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (8,00 г, 39,6 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,28 г, 43,5 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (80,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (18,1 г, 79,1 ммоль, 16,4 мл, 2,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь при 25°C и выливали в ледяную воду (масс./масс. = 1/1) (80,0 мл) и перемешивали в течение 15 минут с получением суспензии. Фильтровали суспензию и экстрагировали 20 фильтрат этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (30,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением (*S*)-2-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (8,00 г, 25 26,2 ммоль, выход 66,2%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]: 306,2$.

[0208] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74 (ушир. t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (ушир. t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,54 ($J = 6,8$ Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (ушир. d, $J = 16,0$ Гц, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (ушир. d, $J = 12,4$ Гц, 9H).

[0209] Стадия В: В раствор *S*-2-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-пропан-2-сульфинамида (8,00 г, 26,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (80,0 мл) по каплям добавляли *L*-селектрид (7,47 г, 39,3 ммоль, 8,59 мл, 1,50 экв.) при -78°C . Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов. В реакционную смесь по каплям добавляли воду (10,0 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (30,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30,0 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением *S*-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (3,50 г, 11,4 ммоль, выход 43,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

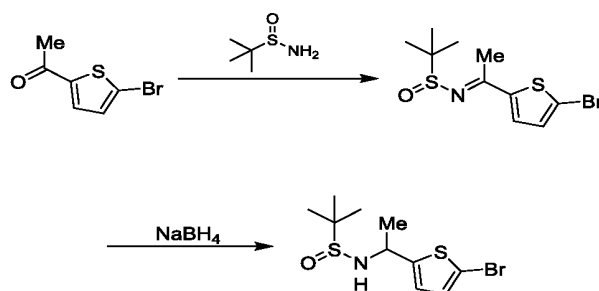
ЖХМС $[\text{M}+1]$: 308,0.

[0210] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,48 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 1,54 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,20 (s, 9H).

[0211] Стадия С: Перемешивали раствор *S*-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (1,30 г, 4,23 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (4М в диоксане, 15,0 мл) при 25°C в течение 30 минут. Фильтровали реакционную смесь и сушили осадок с фильтра в вакууме с получением (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (700 мг, 2,89 ммоль, выход 68,4%, чистота 99,1%, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]$: 204,0.

[0212] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,73 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

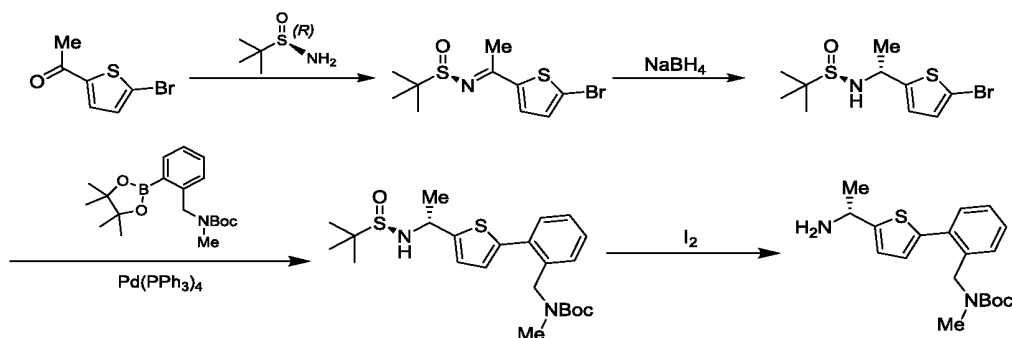
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ I



[0213] Стадия А: В раствор 1-(5-бромтиофен-2-ил)этан-1-она (11,0 г, 53,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (8,45 г, 69,7 ммоль, 1,30 экв.) и этоксид титана (IV) (24,5 г, 107 ммоль, 22,3 мл, 2,00 экв.), перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка, разбавляли остаток водой (200 мл) и этилацетатом (200 мл), фильтровали и экстрагировали фильтрат этилацетатом (100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (16,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 308,0.

[0214] Стадия В: В раствор *N*-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (16,0 г, 51,9 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли боргидрид натрия (3,93 г, 104 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C, перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20,0 мл), затем разбавляли смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 2/1) с получением *N*-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,0 г, 38,7 ммоль, выход 74,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]: 309,9.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J



[0215] Стадия А: В раствор 1-(5-бромтиофен-2-ил)этан-1-она (10,0 г, 48,8 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,68 г, 63,4 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли этоксид титана (IV) (22,3 г, 97,5 ммоль, 20,2 мл, 2,00 экв.), перемешивали
 5 реакционную смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водой (200 мл) и этилацетатом (100 мл) с получением суспензии, фильтровали суспензию и экстрагировали фильтрат этилацетатом (100 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R,E*)-*N*-(1-(5-
 10 бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13,0 г, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]: 308,2.

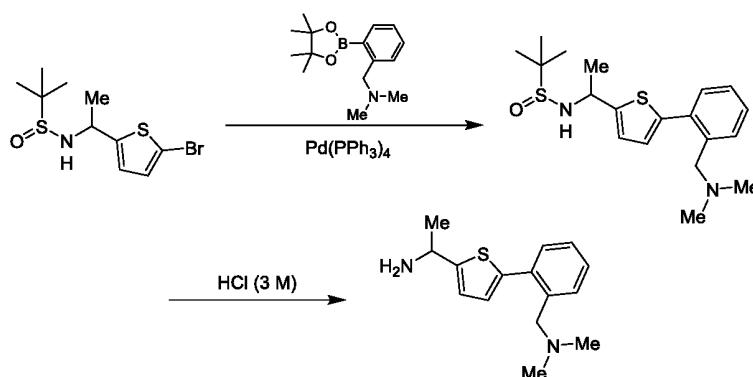
[0216] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,23 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

[0217] Стадия В: В раствор (*R,E*)-*N*-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-
 15 сульфинамида (13,0 г, 42,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли боргидрид натрия (4,79 г, 127 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота. В смесь по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20,0 мл) и разбавляли водой (200 мл), экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (100 мл × 3), сушили объединенные
 20 органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 2/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,00 г, 17,4 ммоль, выход 41,3%, чистота 90,0%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 309,9.

[0218] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,90 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H).

- [0219] Стадия С: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,00 г, 6,45 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-метил(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (2,69 г, 7,74 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (20,0 мл) и воде (2,00 мл) добавляли карбонат цезия (6,30 г, 19,3 ммоль, 3,00 экв.) и
- 5 Pd(PPh₃)₄ (745 мг, 645 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток
- 10 путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)-карбамата (2,60 г, 5,19 ммоль, выход 80,6%, чистота 90,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]: 451,4.
- [0220] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,95 - 4,79 (m, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 2,93 - 2,56 (m, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 9H), 1,26 (s, 9H).
- [0221] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-((*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (2,60 г, 5,77 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) и воде (4,00 мл) добавляли йод (439 мг, 1,73 ммоль, 349 мкл, 0,30 экв.), перемешивали
- 20 реакционную смесь при 50°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат
- 25 = от 10/1 до 0/1) с получением (*R*)-трет-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)бензил)-(метил)карбамата (1,50 г, 3,68 ммоль, выход 63,8%, чистота 85,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [2M+1]: 693,3.
- [0222] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,64 (d, *J* =
- 30 6,4 Гц, 3H), 1,57 - 1,33 (m, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ К



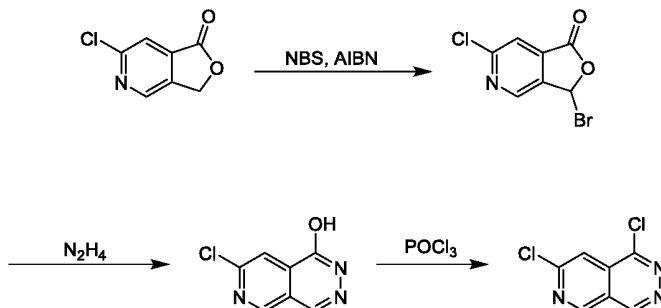
[0223] Стадия А: В раствор *N*-(1-(5-бромтиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,61 ммоль, 1,00 экв.) и *N,N*-диметил-1-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамина (505 мг, 1,93 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,50 мл) добавляли карбонат цезия (1,58 г, 4,83 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (186 мг, 161 мкмоль, 0,10 экв.), затем 3 раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1) с получением *N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (450 мг, 1,15 ммоль, выход 71,3%, чистота 93,0%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]$: 365,2.

[0224] Стадия В: В раствор *N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (410 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (4,00 мл) добавляли хлороводородную кислоту (3,00 М, 375 мкл, 1,00 экв.), перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия разбавляли реакционную смесь насыщенным бикарбонатом натрия (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1, затем дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 1-(5-(2-((диметиламино)метил)-

фенил)тиофен-2-ил)этанамин (200 мг, 691 мкмоль, выход 61,5%, чистота 90,0%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0225] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ L



[0226] Стадия А: В раствор 6-хлорфуро[3,4-с]пиридин-1(3H)-она (1,50 г, 8,85 ммоль, 1,00 экв.) в тетрахлориде углерода (10,0 мл) добавляли AIBN (145 мг, 884 мкмоль, 0,10 экв.) и NBS (1,42 г, 7,96 ммоль, 0,9 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 12 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением 3-бром-6-хлорфуро[3,4-с]пиридин-1(3H)-она (1,20 г, 4,83 ммоль, выход 54,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+3]$: 249,8.

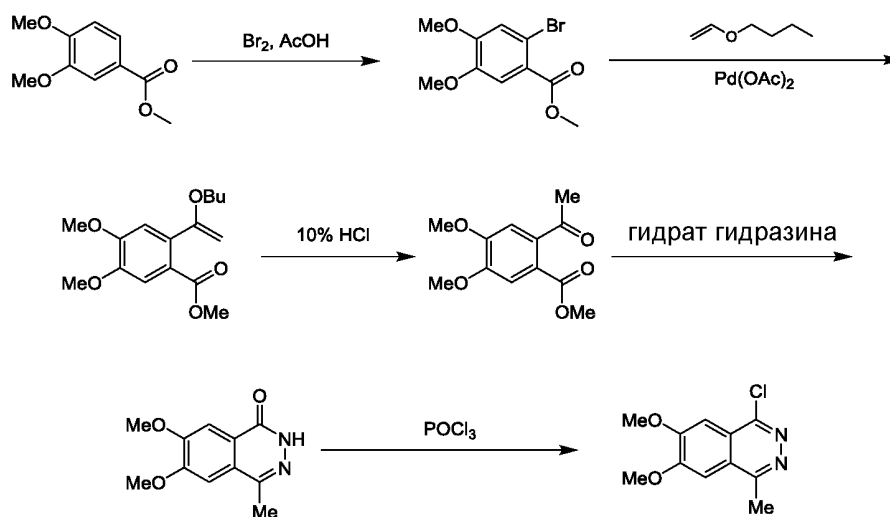
[0227] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,84 - 8,80 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

[0228] Стадия В: В раствор 3-бром-6-хлорфуро[3,4-с]пиридин-1(3H)-она (1,20 г, 4,83 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (20,0 мл) добавляли гидрат гидразина (370 мг, 7,24 ммоль, 359 мкл, 1,50 экв.) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, выливали в ледяную воду (1,00 мл) с получением суспензии. Фильтровали суспензию и собирали осадок на фильтре, и сушили в вакууме с получением 7-хлорпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ола (800 мг, 4,41 ммоль, выход 91,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 182,0.

[0229] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 13,08 (ушир.s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

[0230] Стадия С: В раствор 7-хлорпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ола (78,0 мг, 430 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (2,00 мл) добавляли оксихлорид фосфора (V) (231 мг, 1,50 ммоль, 139 мкл, 3,50 экв.) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь при 25°C, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут при 0°C. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3,00 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (2,00 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,7-дихлорпиридо[3,4-*d*]пиридазина (65,0 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 199,8.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ М



[0231] Стадия А: В смесь метил-3,4-диметоксибензоата (10,0 г, 51,0 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (50,0 мл) добавляли бром (8,96 г, 56,1 ммоль, 2,89 мл, 1,10 экв.) в уксусной кислоте (50,0 мл) при 0°C в течение 1,5 часа. Затем медленно нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. После завершения взаимодействия гасили реакцию, выливая смесь в воду (700 мл), и перемешивали в течение 30 минут, затем прекращали перемешивать и фильтровали смесь после 1-часового отстаивания. Промывали собранное твердое вещество водой (100 мл) и водным раствором сульфита натрия (100 мл). Частично сушили твердое вещество, растворяли в горячем метаноле (300 мл) и охлаждали полученный раствор. Обработывали холодный раствор в метаноле водой (200 мл) с получением суспензии, фильтровали суспензию, собирали

осадок на фильтре и сушили в вакууме с получением метил-2-бром-4,5-диметоксибензоата (9,00 г, 32,7 ммоль, выход 64,2%) в виде белого порошка. ЖХМС [M+1]: 275,3.

[0232] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

5 [0233] Стадия В: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь метил-2-бром-4,5-диметоксибензоата (6,00 г, 21,8 ммоль, 1,00 экв.), 1-(винилокси)бутана (10,9 г, 109 ммоль, 14,0 мл, 5,00 экв.), Pd(OAc)₂ (490 мг, 2,18 ммоль, 0,10 экв.), трифенилфосфина (1,14 г, 4,36 ммоль, 0,20 экв.) и триэтиламина (2,65 г, 26,2 ммоль, 3,64 мл, 1,20 экв.) в ацетонитриле (60,0 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16
10 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением метил-2-(1-бутоксивинил)-4,5-диметоксибензоата (6,00 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

[0234] Стадия С: Перемешивали смесь метил-2-(1-бутоксивинил)-4,5-диметоксибензоата
15 (6,00 г, 20,4 ммоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (10% в воде, 61,2 г, 168 ммоль, 60,0 мл, 8,23 экв.) и ТГФ (60,0 мл) при 20°C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Доводили pH объединенных органических слоев до 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем промывали органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над
20 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток со смесью петролейный эфир/этилацетат = 5/1 (50,0 мл) при 20°C в течение 20 минут с получением суспензии, фильтровали суспензию, собирали осадок на фильтре и сушили в вакууме с получением метил-2-ацетил-4,5-диметоксибензоата (3,00 г, 12,6 ммоль, выход 61,8%) в виде белого твердого вещества.

25 [0235] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,26 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

[0236] Стадия D: В раствор метил-2-ацетил-4,5-диметоксибензоата (3,00 г, 12,6 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30,0 мл) добавляли гидрат гидразина (2,22 г, 37,8 ммоль, 2,16 мл, 3,00 экв.) при комнатной температуре, а затем перемешивали реакционную смесь при
30 95°C в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и несколько раз экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым

раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток с этилацетатом (50,0 мл) при 20°C в течение 20 минут с получением суспензии, фильтровали суспензию, собирали осадок на фильтре и сушили в вакууме с получением

5 6,7-диметокси-4-метилфталазин-1(2H)-она (2,00 г, 9,08 ммоль, выход 72,1%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 221,4.

[0237] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

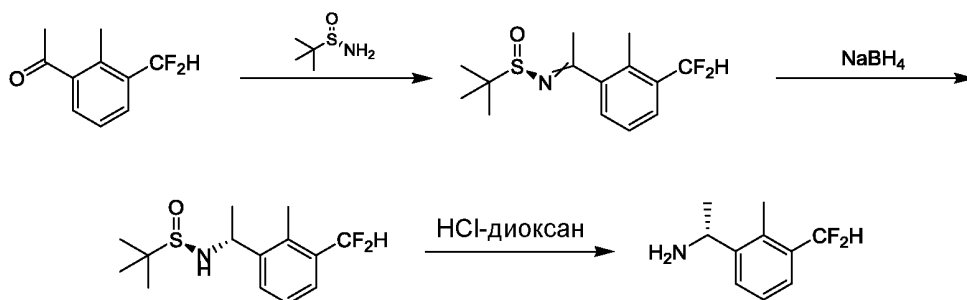
[0238] Стадия Е: Перемешивали смесь 6,7-диметокси-4-метилфталазин-1(2H)-она (1,30 г, 5,90 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (V) (13,0 мл) при 120°C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 1-хлор-6,7-диметокси-4-метилфталазина (1,20 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 239,0.

10

[0239] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 (s, 3H),

15 3,08 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N



[0240] Стадия А: В раствор 1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этан-1-она (0,37 г, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (2,27 г, 9,95 ммоль, 2,06 мл, 5,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (724 мг, 5,97 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 75°C в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя 20,0 мл насыщенного водного бикарбоната натрия при 25°C. Фильтровали смесь и экстрагировали фильтрат 45,0 мл этилацетата (15,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои 20,0 мл солевого раствора (20,0 мл × 1), сушили над безводным

20

25 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (0~12%

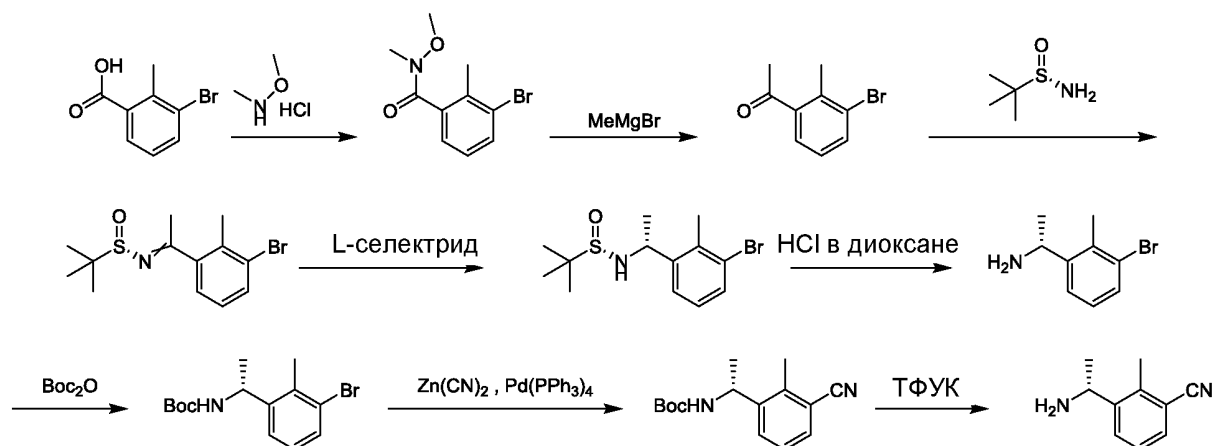
этилацетат/петролейный эфир) с получением (*R,E*)-*N*-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)-этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,36 г, 1,19 ммоль, выход 59,8%, чистота 95,0%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0241] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,16 - 7,51 (m, 2H), 6,79 - 7,13 (m, 1H), 2,48 - 2,73 (m, 3H), 2,27 - 2,47 (m, 3H), 1,19 - 1,30 (m, 9H).

[0242] Стадия В: В раствор (*R,E*)-*N*-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (340 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5,00 мл) добавляли боргидрид натрия (89,5 мг, 2,37 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя 10,0 мл воды при 25°C, а затем экстрагировали смесь 30,0 мл этилацетата (10,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (0-13% этилацетат/петролейный эфир) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (190 мг, 643 мкмоль, выход 54,4%, чистота 98,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+ = 290,1$.

[0243] Стадия С: Перемешивали смесь (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (140 мг, 484 мкмоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте в диоксане (4,00 М, 7,00 мл, 57,9 экв.) при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этан-1-амин (110 мг, 475 мкмоль, выход 98,2%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $[\text{M}+1]^+ = 186,0$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ О



[0244] Стадия А: В раствор 3-бром-2-метилбензойной кислоты (100 г, 465 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида *N*,*O*-диметилгидроксиламина (68,6 г, 512 ммоль, 1,10 экв., HCl) в ДМФА (1000 мл) добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (195 г, 512 ммоль, 1,10 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (180 г, 1,40 моль, 243 мл, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов, затем выливали в воду (1000 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1000 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (1000 мл × 5), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-*N*-метокси-*N*,2-диметилбензамида (120 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 258,0.

[0245] Стадия В: В раствор 3-бром-*N*-метокси-*N*,2-диметилбензамида (120 г, 465 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли бромид метилмагния (3,0 М, 180 мл, 1,16 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при температуре 0-40°C в течение 3 часов, затем охлаждали смесь до 0°C и по каплям добавляли хлороводородную кислоту (6,0 н.) (450 мл) и перемешивали в течение 2 часов при температуре 40-45°C. Затем охлаждали смесь до 25°C и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (9000 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1500 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (1000 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-бром-2-метилфенил)этан-1-она (90,0 г, 422 ммоль, выход 90,9%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0246] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,70 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

- [0247] Стадия С: В раствор 1-(3-бром-2-метилфенил)этан-1-она (88,0 г, 413 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (60,1 г, 496 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли этоксид титана (IV) (471 г, 2,07 моль, 428 мл, 5,00 экв.) и диглим (55,4 г, 413 ммоль, 59,1 мл, 1,00 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов, затем
- 5 выливали в воду (300 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем фильтровали смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 40/1) с получением (*S*)-*N*-(1-(3-бром-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (110 г, 348 ммоль, выход 84,2%) в виде желтого маслянистого вещества.
- 10 [0248] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,63 (ушир. t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,28 (ушир. d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (ушир. d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (ушир. d, *J* = 17,2 Гц, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 9H), 1,24 - 1,16 (m, 9H)
- [0249] Стадия D: В раствор (*S*)-*N*-(1-(3-бром-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (109 г, 345 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1100 мл) добавляли *L*-селектрид (1,0 М, 689 мл, 2,00 экв.) при -78°C. Перемешивали смесь при -78°C в течение 2 часов, затем
- 15 выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (1000 мл) и перемешивали в течение 60 минут при 25°C. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1000 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (500 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с
- 20 получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 2/1) с получением остатка. Дополнительно промывали остаток петролейным эфиром с получением (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (70,0 г, 220 ммоль, выход 63,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 318,1.
- 25 [0250] Стадия E: Перемешивали раствор (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (71,0 г, 223 ммоль, 1,00 экв.) в растворе HCl/диоксан (300 мл) и MeOH (300 мл) при 0°C в течение 30 минут. Концентрировали смесь в вакууме с получением (*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этан-1-амин (55,0 г, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 214,1.
- 30 [0251] Стадия F: В раствор (*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этан-1-амин (55,0 г, 220 ммоль, 1,00 экв., HCl) и Вos₂O (48,4 г, 222 ммоль, 50,9 мл, 1,01 экв.) в дихлорметане (500 мл)

добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (56,7 г, 439 ммоль, 76,5 мл, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при температуре 0-25°C в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением остатка.

- 5 Дополнительно промывали остаток петролейным эфиром с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2-метилфенил)этил)карбамата (51,0 г, 162 ммоль, выход 73,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M-55]⁺: 258,0.

[0252] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,93 (ушир.d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (ушир.s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,8

10 Гц, 3H).

[0253] Стадия G: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2-метилфенил)этил)карбамата (51,0 г, 162 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (540 мл) добавляли цианид цинка (22,9 г, 195 ммоль, 12,4 мл, 1,20 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (18,8 г, 16,2 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 110°C в течение 3 часов, затем охлаждали до 25°C и выливали в воду (500 мл).

- 15 Экстрагировали водную фазу этилацетатом (100 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (1000 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2-метилфенил)этил)карбамата
- 20 (37,0 г, 142,1 ммоль, выход 87,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M-55]⁺: 205,0.

[0254] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,63 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 4,93 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,40 (ушир.s, 9H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

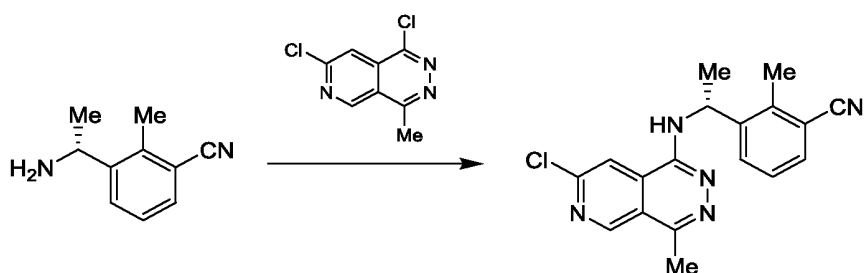
- 25 [0255] Стадия H: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2-метилфенил)этил)карбамата (49,0 г, 188 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (400 мл) добавляли ТФУК (133 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут, затем выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) и перемешивали еще 30 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1000 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым
- 30 раствором (200 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метилбензонитрила

(26,0 г, 162 ммоль, выход 86,2%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [М-16]⁺: 144,1.

[0256] ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,36 (ушир. s, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0257] Условия СФХ: колонка: Chiralpak IC-3 50 × 4,6 мм, внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А СО₂, и фаза В МеОН (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: МеОН (0,05% ДЭА) в СО₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Р

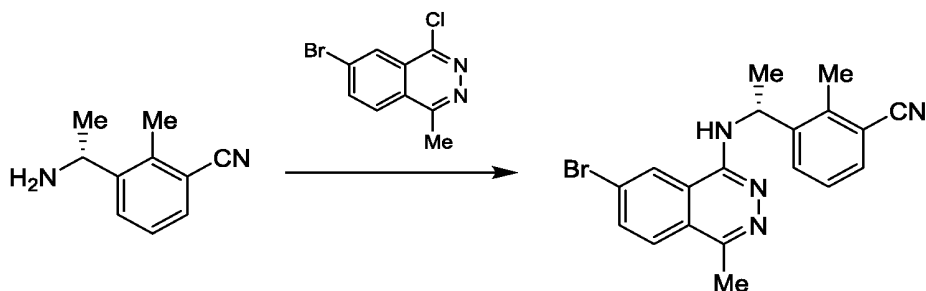


[0258] В раствор (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метилбензонитрила (16,0 г, 99,9 ммоль, 1,00 экв.) и 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (21,4 г, 99,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (130 мл) добавляли фторид цезия (22,8 г, 150 ммоль, 5,52 мл, 1,50 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Kromasil Eternity XT 250 × 80 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,1% ТФУК), фаза В: ацетонитрил; В%: 25%-55%]. Объединяли фракции и доводили до рН = 8 водным бикарбонатом натрия. Экстрагировали суспензию этилацетатом (1000 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы соевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)-этил)-2-метилбензонитрила (14,5 г, 42,9 ммоль, выход 43,0%) в виде желтого твердого вещества.

[0259] ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,19 (d, *J* = 0,4 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0

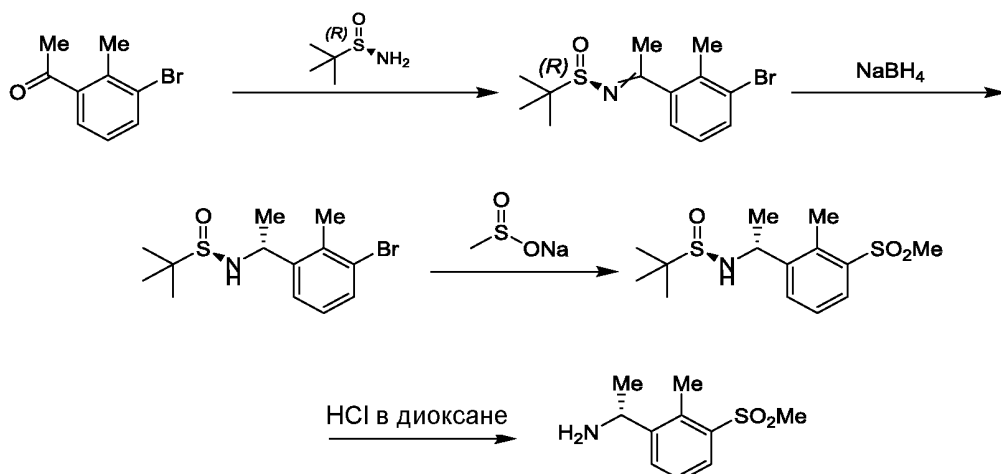
Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2$, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,72 (квинт., $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,40 (ушир. d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Q



- 5 В раствор (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метилбензонитрила (5,32 г, 19,4 ммоль, 1,00 экв., ТФУК) и 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (5,00 г, 19,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (30,0 мл) добавляли фторид цезия (5,90 г, 38,8 ммоль, 1,43 мл, 2,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (5,02 г, 38,8 ммоль, 6,76 мл, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (10,0 мл) и
- 10 экстрагировали водную фазу этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 2/1) с получением (*R*)-3-(1-((7-бром-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила
- 15 (5,20 г, 13,6 ммоль, выход 70,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 381,1.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ R



[0260] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,12 г, 42,2 ммоль, 1,00 экв.), 1-(3-бром-2-метилфенил)этан-1-она (9,00 г, 42,2 ммоль, 1,00 экв.), изопропоксида титана (IV) (60,0 г, 211 ммоль, 62,3 мл, 5,00 экв.) в ТГФ (90,0 мл) и перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Охлаждали смесь до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (100 мл), фильтровали и разделяли фильтрат в этилацетате (300 мл) и воде (300 мл). Сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,23 г, 22,8 ммоль, выход 54,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 318,0.

[0261] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,28 (ушир.d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (ушир.d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (ушир.d, *J* = 17,2 Гц, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,21 (ушир.d, *J* = 11,2 Гц, 9H). (отношение *E/Z*-изомеров составляло ~1/1).

[0262] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (239 мг, 6,32 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C, затем перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (30,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали полученную водную фазу этилацетатом (150 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (150 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (200 мг, 628 мкмоль, выход 49,7%) в виде коричневого маслянистого вещества.

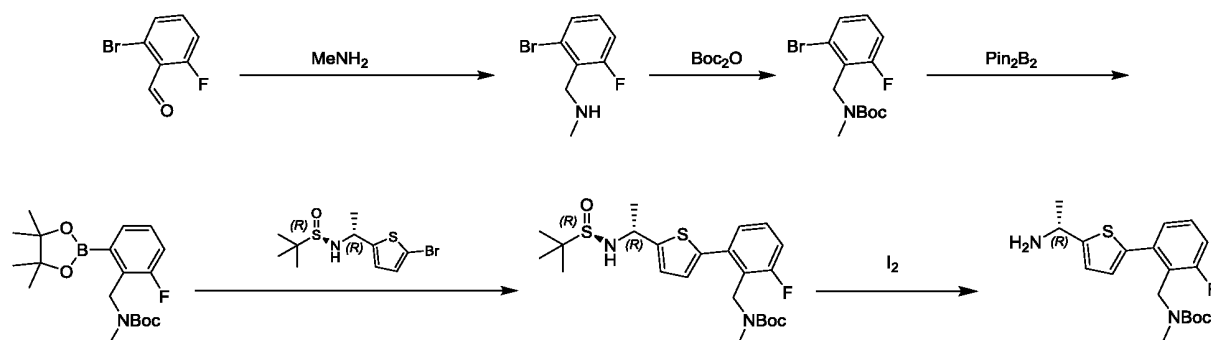
[0263] Стадия С: В смесь (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (250 мг, 786 мкмоль, 1,00 экв.), метансульфината натрия (176 мг, 1,73 ммоль, 2,20 экв.), карбоната калия (326 мг, 2,36 ммоль, 3,00 экв.) и *L*-пролина (18,1 мг, 157 мкмоль, 0,20 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) добавляли йодид меди (I) (15,0 мг, 78,6 мкмоль, 0,10 экв.) при 20°C, перемешивали смесь при 130°C в течение 3 часов в

атмосфере азота. В смесь добавляли воду (15,0 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (пластина с силикагелем, петролейный эфир / этилацетат = 1/1) с получением (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(метилсульфонил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (120 мг, 378 мкмоль, выход 48,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 318,1.

[0264] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,85 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42-5,50 (m, 1H), 4,71-4,80 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H).

[0265] Стадия D: Перемешивали смесь (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(метилсульфонил)-фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (120 мг, 378 мкмоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (4,0 М в диоксане, 2,00 мл, 21,2 экв.) при 20°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(2-метил-3-(метилсульфонил)фенил)-этан-1-амин (91,0 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ S



[0266] Стадия A: В раствор метиламина (100 г, 1,48 моль, 3,01 экв, соль HCl) в ТГФ (1,00 л) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (237 г, 1,84 моль, 3,73 экв.), 2-бром-6-фторбензальдегид (100 г, 493 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (9,00 г, 150 ммоль, 0,30 экв.) и цианоборгидрид натрия (62,0 г, 987 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов, затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (1,00 л × 2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(2-бром-6-фторфенил)-*N*-метилметанамина

(120 г, 484 ммоль, чистота 88%) в виде беловатого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС $[M+1]^+$: 218,0.

[0267] Стадия В: В раствор 1-(2-бром-6-фторфенил)-*N*-метилметанамина (120 г, 484 ммоль, чистота 88%, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 л) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (211 г, 968 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением *трет*-бутил-*N*-[(2-бром-6-фторфенил)метил]-*N*-метилкарбамата (70,0 г, 220 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС $[M-55]^+$: 261,9

[0268] ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[0269] Стадия С: В раствор *трет*-бутил-(2-бром-6-фторбензил)(метил)карбамата (60,0 г, 189 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (60,0 г, 236 ммоль, 1,25 экв.) в диоксане (600 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15,0 г, 18,4 ммоль, 0,10 экв.) и ацетат калия (72,0 г, 734 ммоль, 3,89 экв.). Дегазировали реакционную смесь азотом (3 раза) и перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 100/1) с получением *трет*-бутил-(2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-(метил)карбамата (80,0 г, 160 ммоль, чистота 73%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M-55]^+$: 266,1.

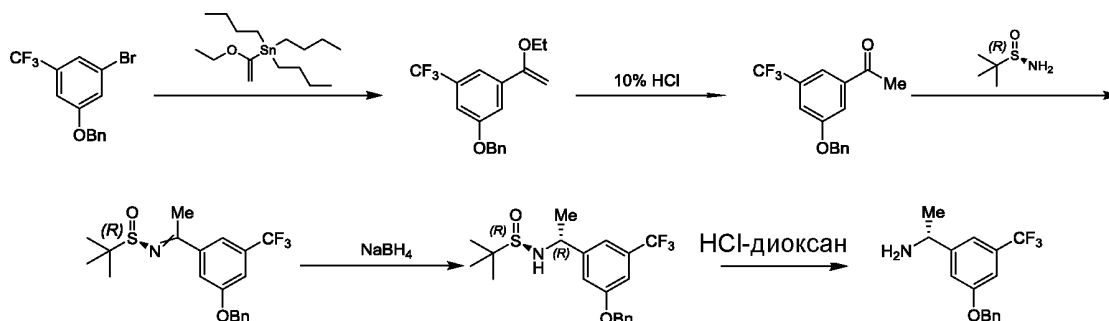
[0270] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)(метил)карбамата (80,0 г, 160 ммоль, чистота 73%, 1,00 экв.) и (*R*)-*N*-[(1*R*)-1-(5-бром-2-тиенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (56,0 г, 180 ммоль, 1,13 экв.) в диоксане (500 мл) и воде (100 мл) добавляли карбонат цезия (150 г, 460 ммоль, 2,88 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (20,0 г, 17,3 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (1,00 л $\times$ 2), промывали органическую фазу солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 0/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-((*R*)-1-

(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)тиофен-2-ил)-6-фторбензил)(метил)карбамата (84,0 г, 152 ммоль, чистота 85%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [М-100]⁺: 369,1.

[0271] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (ушир.d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,88 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,65 (квинт., *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,55 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,33 (ушир.s, 9H), 1,13 (s, 9H).

[0272] Стадия Е: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-(((*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-этил)тиофен-2-ил)-6-фторбензил)(метил)карбамата (80,0 г, 145 ммоль, чистота 85%, 1,00 экв.) в ТГФ (240 мл) и воде (48,0 мл) добавляли йод (6,80 г, 26,8 ммоль, 0,19 экв.). Грели реакционную смесь при 50°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Промывали органические фазы солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан / метанол = от 300/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)-6-фторбензил)(метил)карбамата (40,0 г, 110 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [М-16]⁺: 348,1.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Т



[0273] Стадия А: В смесь 1-(бензилокси)-3-бром-5-(трифторметил)бензола (3,00 г, 9,06 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (663 мг, 906 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (50,0 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (5,00 г, 13,8 ммоль, 4,67 мл, 1,53 экв.) при 20°C и перемешивали смесь при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем в полученную смесь добавляли насыщенный раствор фторида калия (100 мл) и перемешивали раствор при 20°C в течение 1 часа. Экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл ×

3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(бензилокси)-3-(1-этоксивинил)-5-(трифторметил)бензола (2,90 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали полученное неочищенное маслянистое вещество на следующей стадии без

[0274] Стадия В: В раствор 1-(бензилокси)-3-(1-этоксивинил)-5-(трифторметил)бензола (2,90 г, 9,00 ммоль, неочищенный, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли хлороводородную кислоту (3,0 М в ТГФ, 10,0 мл, 3,33 экв.) и перемешивали раствор при 20°C в течение 1 часа. Затем разбавляли смесь водой (60,0 мл), экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением 1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,60 г, 8,84 ммоль, выход 98,2%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0275] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 6H), 5,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

[0276] Стадия С: В раствор 1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,60 г, 8,84 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,39 г, 11,5 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (40,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (5,02 г, 17,7 ммоль, 5,22 мл, 2,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали раствор при 70°C в течение 12 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,20 г, 5,03 ммоль, выход 57,0%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0277] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,45 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

[0278] Стадия D: В смесь (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,20 г, 5,54 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли боргидрид натрия (270 мг, 7,14 ммоль, 1,29 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. В смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (80,0 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 30

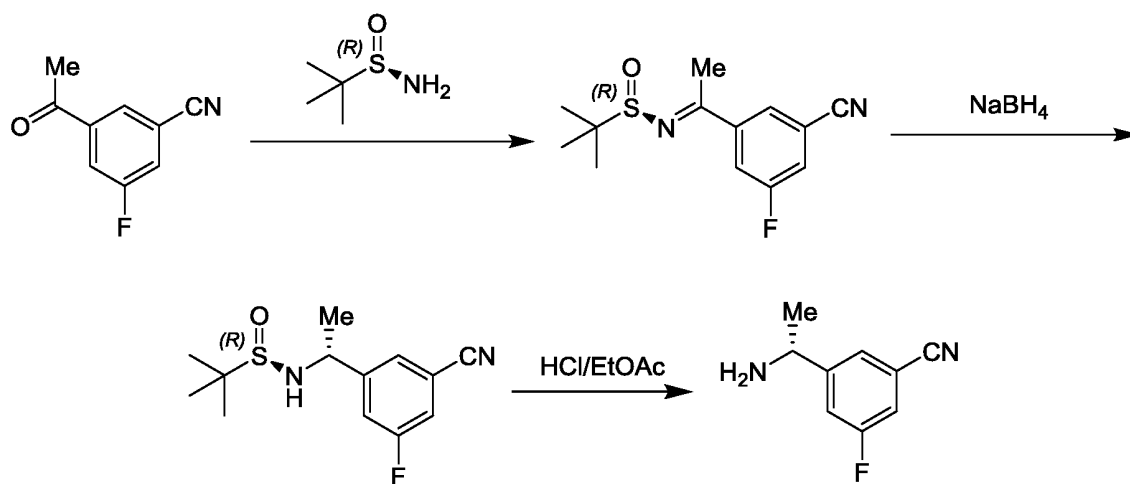
минут. Затем экстрагировали смесь этилацетатом (80,0 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (80,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,20 г, 3,00 ммоль, выход 54,3%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0279] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,53 - 7,32 (m, 5H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 3,43 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0280] Стадия E: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,20 г, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) добавляли хлороводородную кислоту (4,0 М в диоксане, 751 мкл, 1,00 экв.) и перемешивали раствор при 20°C в течение 20 минут. Концентрировали смесь при пониженном давлении для удаления растворителя с получением (*R*)-1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (1,20 г, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

[0281] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,82 (s, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 8H), 5,09 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 1,43 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U



[0282] Стадия A: В раствор 3-ацетил-5-фторбензонитрила (2,00 г, 12,3 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли этюксид титана (5,59 г, 24,5 ммоль, 5,08 мл, 2,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,93 г, 15,9 ммоль, 1,30 экв.). 3 раза

дегазировали и продували азотом смесь, затем перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (20,0 мл) и фильтровали. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

5 Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 1/1) с получением (*R,E*)-*N*-(1-(3-циано-5-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,01 г, 3,68 ммоль, выход 30,0%, чистота 97,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 267,1.

10 [0283] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,93 (s, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

[0284] Стадия В: В раствор (*R,E*)-*N*-(1-(3-циано-5-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 3,38 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли боргидрид натрия (383 мг, 10,1 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Затем нагревали смесь до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (20,0 мл) при 25°C, экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 0/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-циано-5-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (711 мг, 2,52 ммоль, выход 74,5%, чистота 95,3%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 269,1.

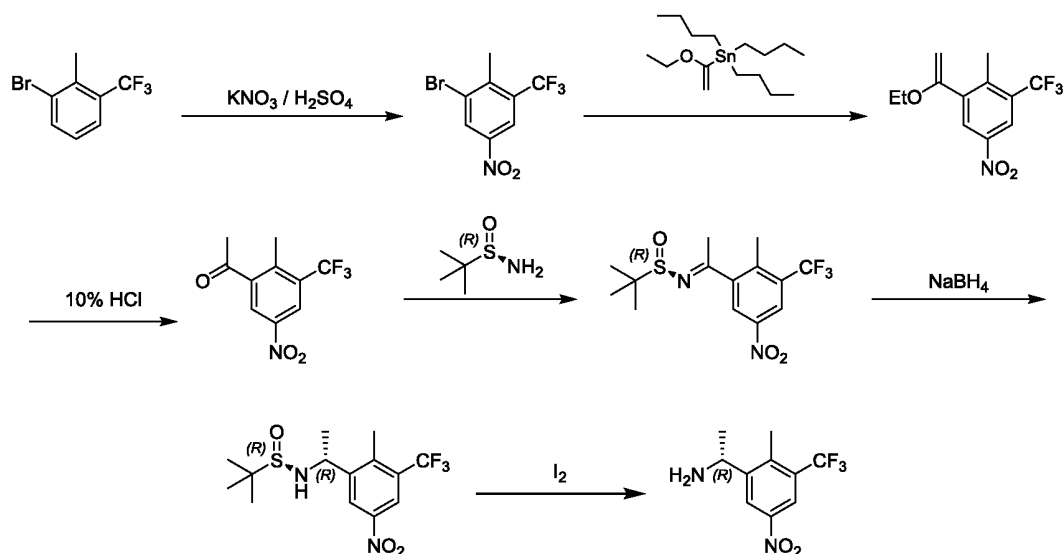
20 [0285] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,46 (t, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0286] Стадия С: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-циано-5-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (711 мг, 2,65 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли хлороводородную кислоту в этилацетате (4,0 М, 9,94 мл, 15,0 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Нейтрализовали смесь насыщенным раствором бикарбоната натрия (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-фторбензонитрила (330 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

30

[0287] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,72 - 7,71$ (m, 1H), $7,67 - 7,66$ (m, 1H), $7,65 - 7,62$ (m, 1H), $4,59$ (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), $1,65$ (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V



- 5 [0288] Стадия А: К 1-бром-2-метил-3-(трифторметил)бензолу (10,0 г, 41,8 ммоль, 1,00 экв.) добавляли ледяную концентрированную серную кислоту (100 мл), затем медленно добавляли нитрат калия (12,7 г, 125 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C , после чего перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. Затем охлаждали смесь до 25°C , выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом ($300 \text{ мл} \times 3$). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (400 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.
- 10 Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением 1-бром-2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)бензола (5,20 г, 16,9 ммоль, выход 40,4%) в виде белого маслянистого вещества.
- 15 [0289] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,72$ (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), $8,40$ (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), $2,58 - 2,62$ (m, 3H).

- [0290] Стадия В: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 1-бром-2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)бензола (5,20 г, 18,3 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олова (8,60 г, 23,8 ммоль, 8,03 мл, 1,30 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (385 мг, 549 мкмоль, 0,03 экв.) в диоксане (60,0 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию насыщенным раствором фторида калия (300 мл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Затем экстрагировали суспензию этилацетатом (180 мл
- 20

× 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (200 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1-этоксивинил)-2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)бензола (6,00 г, неочищенный) в виде черного маслянистого вещества.

5 [0291] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 2,56 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

[0292] Стадия С: Перемешивали смесь 1-(1-этоксивинил)-2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)бензола (6,00 г, 21,8 ммоль, 1,00 экв.) и хлороводородной кислоты (3,0 М, 10 20,7 мл, 2,85 экв.) в ТГФ (80,0 мл) при 20°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл), а затем экстрагировали смесь этилацетатом (60,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (70,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , 15 петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением 1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (4,10 г, 16,5 ммоль, выход 76,0%) в виде желтого маслянистого вещества.

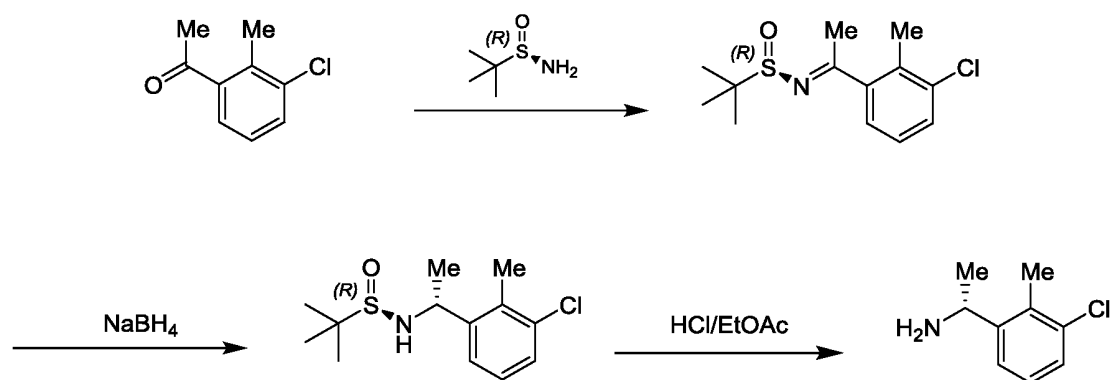
[0293] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

[0294] Стадия D: В раствор 1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,00 г, 20 8,09 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,27 г, 10,5 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,69 г, 16,1 ммоль, 3,36 мл, 2,00 экв.), перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (70,0 мл) и этилацетатом (60,0 мл), фильтровали и экстрагировали фильтрат этилацетатом (50,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом 25 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением (R,E)-2-метил-N-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)-фенил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (2,00 г, 5,71 ммоль, выход 70,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

30 [0295] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,30 (m, 9H).

- [0296] Стадия E: В раствор (*R,E*)-2-метил-*N*-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)-этилиден)пропан-2-сульфинамида (2,00 г, 5,71 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (23,0 мл) добавляли боргидрид натрия (647 мг, 17,1 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов и добавляли насыщенный бикарбонат натрия, после чего
- 5 разбавляли водой (100 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (60,0 мл × 3), сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида
- 10 (700 мг, 1,75 ммоль, выход 30,6%) в виде черно-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 353,0.
- [0297] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,67 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,09 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,83 - 4,79 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,11 (m, 9H).
- [0298] Стадия F: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (700 мг, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) и йода (151 мг, 595 мкмоль, 120 мкл, 0,30 экв.) в тетрагидрофуране (8,00 мл) и воде (2,00 мл), а затем перемешивали смесь при 50°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым
- 20 раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 0/1) с получением (*R*)-1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (250 мг, 1,01 ммоль, выход 50,7%) в виде желтого твердого вещества.
- 25 [0299] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,76 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W



[0300] Стадия А: В раствор 1-(3-хлор-2-метилфенил)этан-1-она (1,50 г, 8,90 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли этоксид титана (6,09 г, 26,7 ммоль, 5,53 мл, 3,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,40 г, 11,6 ммоль, 1,30 экв.).

- 5 Перемешивали смесь при 70°C в течение 10 часов. Гасили реакцию бикарбонатом натрия (50,0 мл) при 20°C, а затем перемешивали смесь в течение 10 минут. Отфильтровывали твердое вещество и экстрагировали фильтрат этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R,E)-N-(1-(3-хлор-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,40 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 272,0.

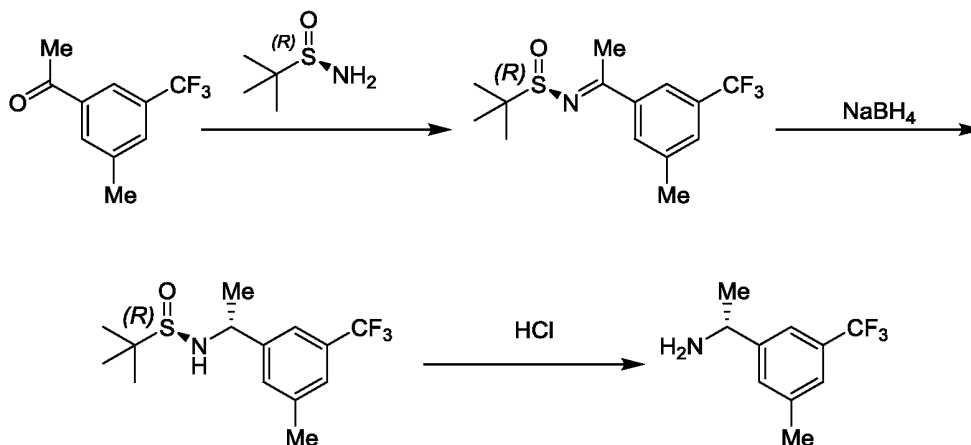
- [0301] Стадия В: В раствор (R,E)-N-(1-(3-хлор-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,30 г, 8,46 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли боргидрид натрия (850 мг, 22,5 ммоль, 2,66 экв.) при -40°C, перемешивали смесь при -40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (50,0 мл) при 20°C, а затем перемешивали смесь в течение 10 минут. Отфильтровывали твердое вещество и экстрагировали фильтрат этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.
- 15 Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением (R)-N-((R)-1-(3-хлор-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 5,48 ммоль, выход 64,7%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 274,1.

- [0302] Стадия С: В раствор (R)-N-((R)-1-(3-хлор-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,10 г, 4,02 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (20,0 мл) добавляли
- 25

хлороводородную кислоту в этилацетате (4,0 М, 30,0 мл) при 0°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(3-хлор-2-метилфенил)этан-1-амина (700 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 170,1.

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ X



[0303] Стадия А: В раствор 1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этан-1-она (500 мг, 2,47 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (689 мг, 5,69 ммоль, 2,30 экв.) в ТГФ (7,00 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (1,30 г, 5,69 ммоль, 1,18 мл, 2,30 экв.), перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (30,0 мл) и этилацетатом (20,0 мл), фильтровали и экстрагировали фильтрат этилацетатом (3 × 20,0 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 10/1) с получением (*R,E*)-2-метил-*N*-(1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (750 мг, 2,46 ммоль, выход 99,3%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 306,1.

10

15

[0304] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,22 (s, 9H).

20

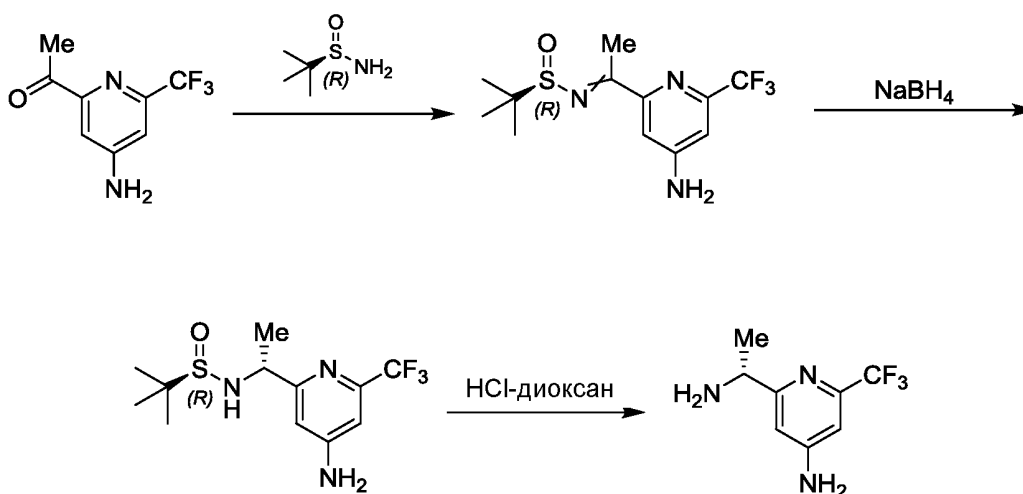
[0305] Стадия В: В раствор (*R,E*)-2-метил-*N*-(1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (650 мг, 2,13 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли боргидрид натрия (253 мг, 6,69 ммоль, 3,14 экв.) при -40°C. Перемешивали смесь при -40°C в течение 2 часов. В смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната

натрия и разбавляли водой (50,0 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3 × 50,0 мл), сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5 / 1 до 2 / 1) с получением (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (320 мг, 1,04 ммоль, выход 48,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 308,1.

[0306] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,54 - 1,53 (d, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0307] Стадия С: Перемешивали раствор (*R*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (305 мг, 992 мкмоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (4,0 М в этилацетате, 10,0 мл) при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (200 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+1]⁺: 204,0.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Y



[0308] Стадия А: В раствор 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (35,6 г, 175 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (25,4 г, 209 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (350 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (149 г, 524 ммоль, 155 мл, 3,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (15,7 г, 175 ммоль, 18,1 мл, 1,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 12 часов, после чего добавляли воду (50,0 мл) с получением

суспензии. Фильтровали суспензию, концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка, очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (44,0 г, 143 ммоль, выход 82,0%) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0309] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,45 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (ушир.s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

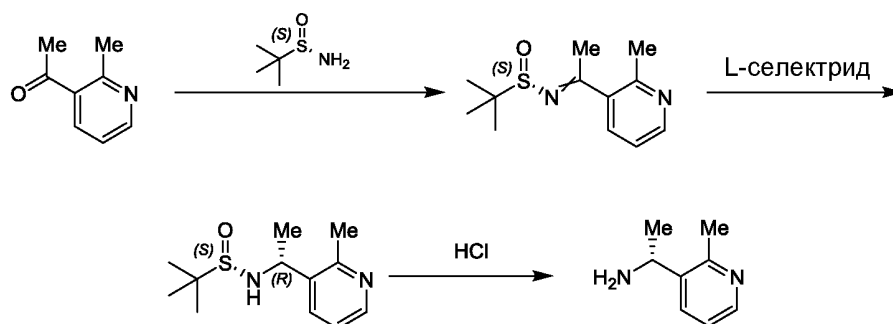
[0310] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (44,0 г, 143 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (400 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (16,3 г, 430 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C, затем перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Медленно выливали смесь в воду (200 мл) и перемешивали в течение 5 минут, затем экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (200 мл×3), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (24,0 г, 76,2 ммоль, выход 53,2%, чистота 98,2%) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0311] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,27 (s, 9H).

[0312] Стадия С: Перемешивали раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23,5 г, 76,0 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl/диоксан (200 мл) при 25°C в течение 2 часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре этилацетатом (100 мл), затем собирали осадок с фильтра и сушили в вакууме с получением (*R*)-2-(1-аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества.

[0313] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,43 (ушир.s, 3H), 6,93 (ушир.d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Z



[0314] Стадия А: В раствор 1-(2-метилпиридин-3-ил)этан-1-она (800 мг, 5,92 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (933 мг, 7,69 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (8,00 мл) добавляли этоксид титана (IV) (2,70 г, 11,8 ммоль, 2,45 мл, 2,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (533 мг, 5,92 ммоль, 615 мкл, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением (*S*)-2-метил-*N*-(1-(2-метилпиридин-3-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (1,25 г, 5,24 ммоль, выход 88,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 239,2.

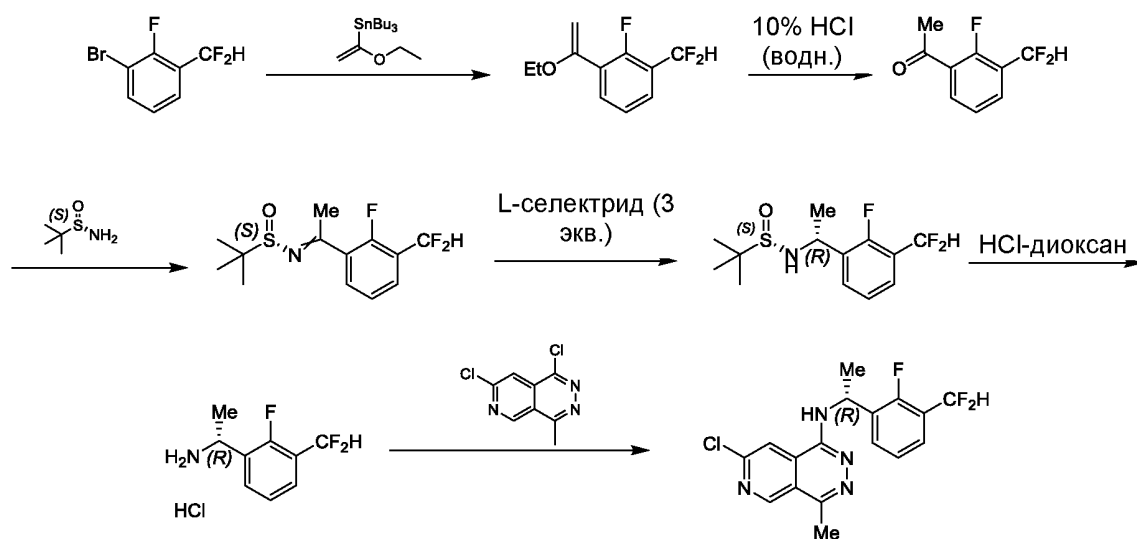
[0315] Стадия В: В раствор (*S*)-2-метил-*N*-(1-(2-метилпиридин-3-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (1,25 г, 5,24 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (7,00 мл) по каплям добавляли *L*-селектрид (1,0 М в ТГФ, 7,87 мл, 1,50 экв.) при -78°C в течение 30 минут, затем перемешивали еще 1 час при -78°C. Затем гасили реакцию, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (в воде, 30,0 мл) при 0°C, и перемешивали еще 1 час при 25°C. Затем экстрагировали раствор этилацетатом (50,0 мл × 3) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дважды очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением (*S*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метилпиридин-3-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (600 мг, 2,50 ммоль, выход 47,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 432,3.

[0316] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,36 (dd, *J* = 1,2, 3,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,14 (s, 9H).

[0317] Условия СФХ: колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм, внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: MeOH (0,05% диэтиламин); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂ от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

- 5 [0318] Стадия С: Перемешивали смесь (*S*)-2-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метилпиридин-3-ил)этил)-пропан-2-сульфинамида (600 мг, 2,50 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl•диоксан (3,00 мл) при 0°C в течение 30 минут в атмосфере азота. После этого образовывался белый осадок, и фильтровали суспензию. Собирали осадок и сушили в вакууме и дополнительно очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.)), фаза В: MeCN; В%: 3%-33%] с получением (*R*)-1-(2-метилпиридин-3-ил)этан-1-амин (370 мг, 2,23 ммоль, выход 89,2%, чистота 82%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС [М-16]⁺: 120,3.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АА



- 15 [0319] Стадия А: В раствор 1-бром-3-(дифторметил)-2-фторбензола (доступен из коммерческих источников, 4,50 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (50,0 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (1,40 г, 2,00 ммоль, 0,10 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)олово (21,7 г, 60,0 ммоль, 20,3 мл, 3,00 экв.) и дегазировали и продували азотом смесь (3 раза),
20 затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли водный раствор фторида калия (2,0 М, 100 мл). Экстрагировали смесь

этилацетатом (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(дифторметил)-3-(1-этоксивинил)-2-фторбензола (7,50 г, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

5 [0320] Стадия В: В раствор 1-(дифторметил)-3-(1-этоксивинил)-2-фторбензола (7,50 г, 34,7 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50,0 мл) добавляли водный раствор хлороводородной кислоты (30,0 мл, чистота 10%) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. После этого доводили смесь до pH ~6-8 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом (100 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при 10 пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением 1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-она (6,01 г, 31,3 ммоль, выход 90,2%, чистота 98,0%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 189,1.

15 [0321] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 14,8 Гц, 1H), 2,66 (d, J = 5,2 Гц, 3H).

[0322] Стадия С: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,32 г, 19,1 ммоль, 1,20 экв.), 1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-она (3,00 г, 16,0 ммоль, 1,00 экв.) и этоксида титана (IV) (7,27 г, 31,9 ммоль, 6,60 мл, 2,00 экв.) 20 в 2-метилтетрагидрофуране (30,0 мл), а затем перемешивали при 75°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали реакционную смесь, разбавляли водой (50,0 мл), экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток путем 25 колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением (S)-N-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,80 г, 6,18 ммоль, выход 38,8%). ЖХМС [M+1]⁺: 292,2.

[0323] Стадия D: В смесь (S)-N-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,80 г, 6,18 ммоль, 1,00 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране 30 (30,0 мл) добавляли L-селектрид (3,52 г, 18,5 ммоль, 4,10 мл, 3,00 экв.) в атмосфере азота при -78°C, а затем перемешивали смесь при -78°C в течение 3 часов в атмосфере азота.

После этого добавляли дополнительную порцию L-селектрида (1,76 г, 9,30 ммоль, 2,00 мл, 1,50 экв.) и дегазировали и продували азотом раствор (3 раза), и перемешивали при -78°C в течение 9 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,30 г, 4,34 ммоль, выход 70,3%, чистота 98%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 294,2.

[0324] Стадия Е: В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,29 г, 4,43 ммоль, 1,00 экв.) добавляли хлороводородную кислоту (4,00 М в 1,4-диоксане, 15,0 мл, 14,0 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут. Затем разбавляли смесь водой (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина (480 мг, 2,13 ммоль, выход 48,0%, соль HCl) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

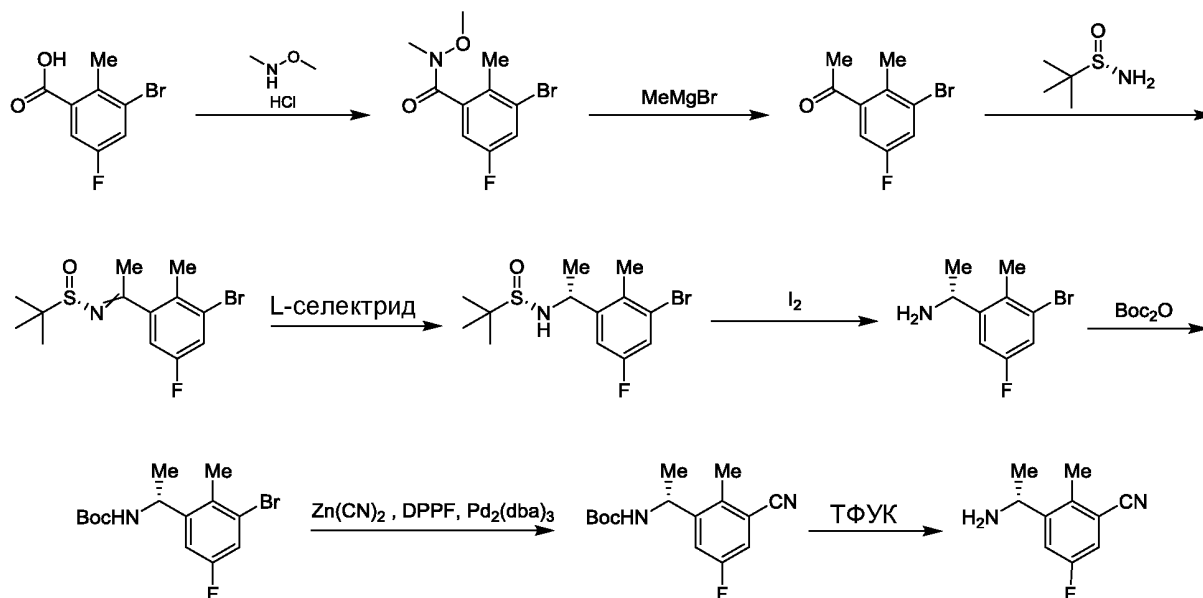
[0325] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,52-7,47 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0326] Стадия F: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь (*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина (300 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.), 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (339 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) и фторида калия (461 мг, 7,93 ммоль, 186 мкл, 5,00 экв.) в диметилсульфоксиде (6,00 мл) и перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) и препаративной ВЭЖХ [колонок: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная

фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиная кислота), фаза В: ацетонитрил; В%: 20%-50%] с получением (R)-7-хлор-N-(1-(3-(диформетил)-2-фторфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-1-амина (250 мг, 629 мкмоль, выход 39,7%, чистота 92,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 367,2.

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ



[0327] Стадия А: В раствор 3-бром-5-фтор-2-метилбензойной кислоты (4,00 г, 17,2 ммоль, 1,00 экв.) и *N,O*-диметилгидроксиламина (1,84 г, 18,9 ммоль, 1,10 экв., соль HCl) в ДМФА (50,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,66 г, 51,5 ммоль, 8,97 мл, 3,00 экв.) и НАТУ (7,83 г, 20,6 ммоль, 1,20 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50,0 мл), промывали соевым раствором (30,0 мл × 3) и собирали объединенные органические фазы, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением 3-бром-5-фтор-*N*-метокси-*N*,2-диметилбензамида (4,70 г, 17,0 ммоль, выход 99,2%) в виде белого твердого вещества.

[0328] Стадия В: В раствор 3-бром-5-фтор-*N*-метокси-*N*,2-диметилбензамида (4,70 г, 17,0 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (3,0 М, 34,1 мл, 6,00 экв.) при 0°C. После завершения добавления по каплям нагревали реакционную смесь до 45°C и перемешивали в течение 5 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, гасили реакцию водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3).

20

Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этан-1-она (3,80 г, 16,5 ммоль, выход 96,6%) в виде светло-желтого
5 твердого вещества.

[0329] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,43 (dd, J = 2,8, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, J = 0,4 Гц, 3H).

[0330] Стадия С: В раствор 1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этан-1-она (3,80 г, 16,5 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,79 г, 23,0 ммоль, 1,40 экв.) в
10 ТГФ (60,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (7,50 г, 32,9 ммоль, 6,82 мл, 2,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (1,48 г, 16,5 ммоль, 1,71 мл, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (10,0 мл) с получением суспензии. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат при пониженном давлении для удаления всех летучих
15 веществ. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 20/1) с получением (*S*)-*N*-(1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,70 г, 14,1 ммоль, выход 85,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+3]^+$: 336,0.

[0331] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,35 (ушир. dd, J = 2,4, 7,6 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).
20

[0332] Стадия D: В раствор (*S*)-*N*-(1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,50 г, 16,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (80,0 мл) по каплям добавляли L-селектрид (1,0 М, 24,7 мл, 1,50 экв.) при -78°C и нагревали реакционную смесь до 0°C, и перемешивали в течение 2 часов. Затем разбавляли смесь водным
25 раствором хлорида аммония (30,0 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (50,0 мл $\times$ 2). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растирали остаток с петролейным эфиром (20,0 мл), фильтровали и сушили осадок с фильтра в вакууме с получением
30 (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,20 г, 9,52 ммоль, выход 57,8%) в виде белого твердого вещества.

[0333] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,24 (dd, J = 2,4, 7,6 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 2,8, 10,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 3,30 (ушир. d, J = 2,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H).

[0334] Стадия E: В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,60 г, 4,76 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) и воде (5,00 мл) добавляли йод (362 мг, 1,43 ммоль, 288 мкл, 0,30 экв.) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C и доводили до pH=7 водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали полученный раствор ДХМ (20,0 мл $\times$ 3) и сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этан-1-амин (1,20 г, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Использовали полученное неочищенное маслянистое вещество без дополнительной очистки.

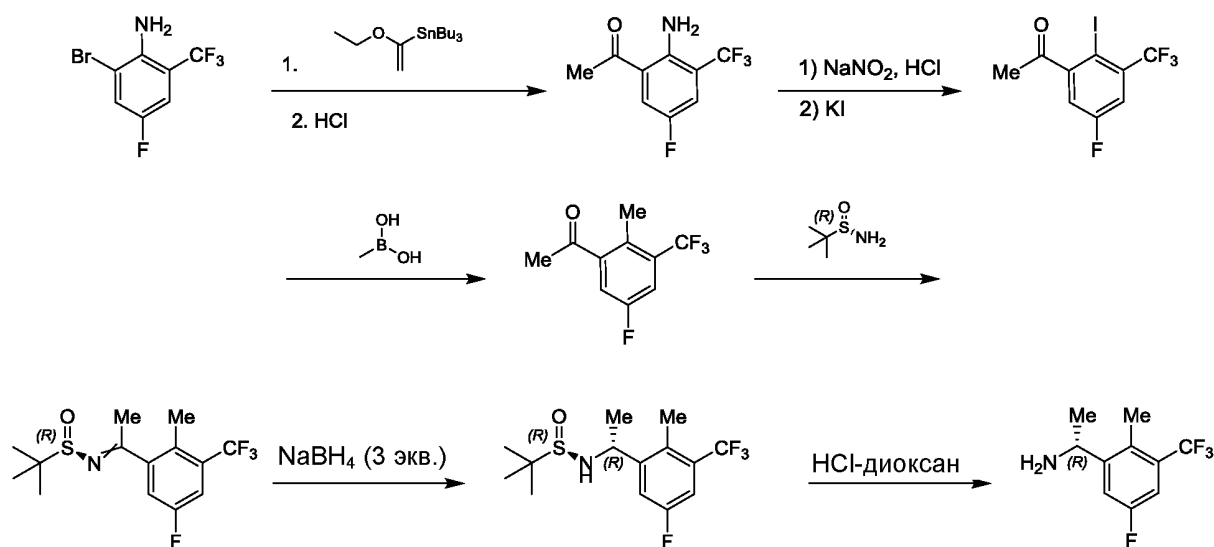
[0335] Стадия F: В раствор (*R*)-1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этан-1-амин (1,20 г, 5,17 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,35 г, 6,20 ммоль, 1,43 мл, 1,20 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 150/1 до 70/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этил)карбамата (1,45 г, 4,36 ммоль, выход 84,4%) в виде белого твердого вещества.

[0336] Стадия G: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)этил)карбамата (1,35 г, 4,06 ммоль, 1,00 экв.), цианида цинка (954 мг, 8,13 ммоль, 516 мкл, 2,00 экв.), DPPF (451 мг, 813 мкмоль, 0,20 экв.), порошка цинка (26,6 мг, 406 мкмоль, 0,10 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (372 мг, 406 мкмоль, 0,10 экв.) в диметилацетамиде (20,0 мл) и перемешивали смесь при 120°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Затем разбавляли смесь этилацетатом (60,0 мл), фильтровали и промывали фильтрат солевым раствором (30,0 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-5-фтор-2-метилфенил)этил)карбамата (1,10 г, 3,95 ммоль, выход 97,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0337] Стадия Н: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-5-фтор-2-метилфенил)этил)-карбамата (1,10 г, 3,95 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФУК (1,88 г, 16,5 ммоль, 1,22 мл, 4,18 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и доводили остаток до pH=7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали полученный раствор ДХМ (50,0 мл) и сушили органическую фазу над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-фтор-2-метилбензонитрила (0,80 г, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АС



[0338] Стадия А: В раствор 2-бром-4-фтор-6-(трифторметил)анилина (2,00 г, 7,75 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)олова (2,80 г, 7,75 ммоль, 2,62 мл, 1,00 экв.) в диоксане (20,0 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (544 мг, 775 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 80°C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водным раствором фторида калия (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, 2-(1-этоксивинил)-4-фтор-6-(трифторметил)анилина (4,00 г, неочищенный), в виде желтого маслянистого вещества. В раствор 2-(1-этоксивинил)-4-фтор-6-(трифторметил)анилина (4,00 г, неочищенный) в тетрагидрофуране (50,0 мл) по каплям добавляли водный раствор

15

20

хлороводородной кислоты (4,00 М, 20,0 мл, 1,33 экв.). Затем перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

- 5 Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 3/1) с получением соединения, 1-(2-амино-5-фтор-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (5,60 г, 25,3 ммоль, выход 42,0%, чистота 99,9%), в виде желтого твердого вещества.

[0339] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

- 10 [0340] Стадия В: В раствор 1-(2-амино-5-фтор-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (5,60 г, 25,3 ммоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (50,0 мл) и воде (100 мл) добавляли по частям нитрит натрия (2,27 г, 32,9 ммоль, 1,30 экв.), затем в смесь добавляли йодид калия (8,41 г, 50,6 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и
- 15 экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические слои сульфитом натрия (200 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением соединения, 1-(5-фтор-2-йод-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (5,60 г, 10,3 ммоль, выход 40,8%, чистота 61,2%), в виде желтого твердого вещества.

20 [0341] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

- [0342] Стадия С: В раствор метилбороновой кислоты (1,62 г, 27,1 ммоль, 2,50 экв.) и 1-(5-фтор-2-йод-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (3,60 г, 10,8 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане
- 25 (20,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (400 мг, 542 мкмоль, 0,05 экв.) и карбонат калия (7,49 г, 54,2 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 90°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
- 30 пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением соединения, 1-(5-фтор-2-метил-3-

(трифторметил)фенил)этан-1-она (1,70 г, 7,72 ммоль, выход 71,2%), в виде желтого маслянистого вещества.

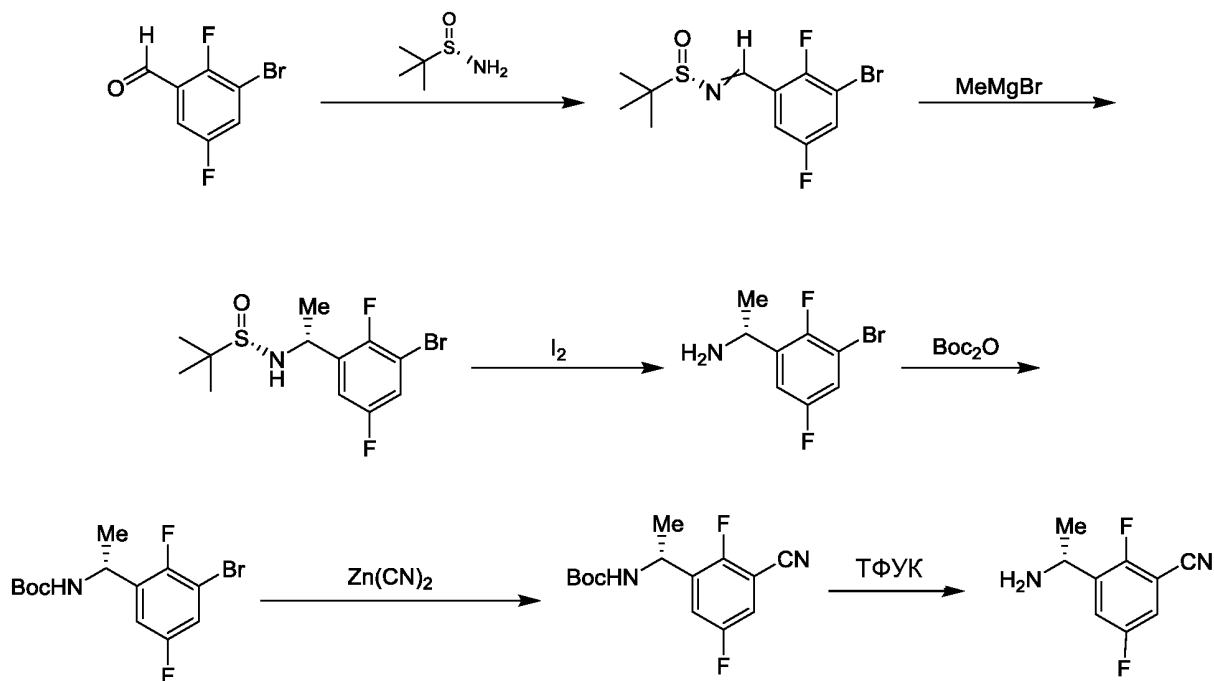
[0343] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,47 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

- 5 [0344] Стадия D: В раствор 1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,20 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,42 г, 20,0 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (5,68 г, 20,0 ммоль, 5,90 мл, 2,00 экв.) и 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан (4,12 г, 30,7 ммоль, 4,40 мл, 3,08 экв.) и перемешивали смесь при 75°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до
- 10 25°C, разбавляли водой (50,0 мл) с получением суспензии. Фильтровали полученную суспензию и разбавляли фильтрат этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем
- 15 колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, (*R*)-*N*-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 4,64 ммоль, выход 46,4%), в виде желтого маслянистого вещества.
- [0345] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,39 (dd, J = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

- [0346] Стадия E: В раствор (*R*)-*N*-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-
- 20 метилпропан-2-сульфинамида (1,90 г, 5,88 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (667 мг, 17,6 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов, затем медленно разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (50,0 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (100 мл $\times$ 3) и сушили объединенные
- 25 органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,30 г, 4,00 ммоль, выход 68,0%) в виде желтого маслянистого вещества.
- 30 [0347] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,40 - 7,28 (m, 2H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H).

[0348] Стадия F: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,30 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4,00 М в 1,4-диоксане, 5,00 мл, 5,0 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением соединения, (*R*)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)-фенил)этан-1-амина (700 мг, 2,81 ммоль, выход 70,4%, чистота 88,9%, соль HCl), в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ AD



[0349] Стадия A: В раствор 3-бром-2,5-дифторбензальдегида (4,00 г, 18,1 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,07 г, 25,3 ммоль, 1,40 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (8,26 г, 36,2 ммоль, 7,51 мл, 2,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (1,63 г, 18,1 ммоль, 1,88 мл, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, медленно разбавляли этилацетатом (50,0 мл) и водой (5,00 мл) с получением суспензии. Фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат при пониженном давлении, затем очищали путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением (*S*)-*N*-(3-бром-2,5-

дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,70 г, 17,6 ммоль, выход 97,1%) в виде белого твердого вещества.

[0350] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

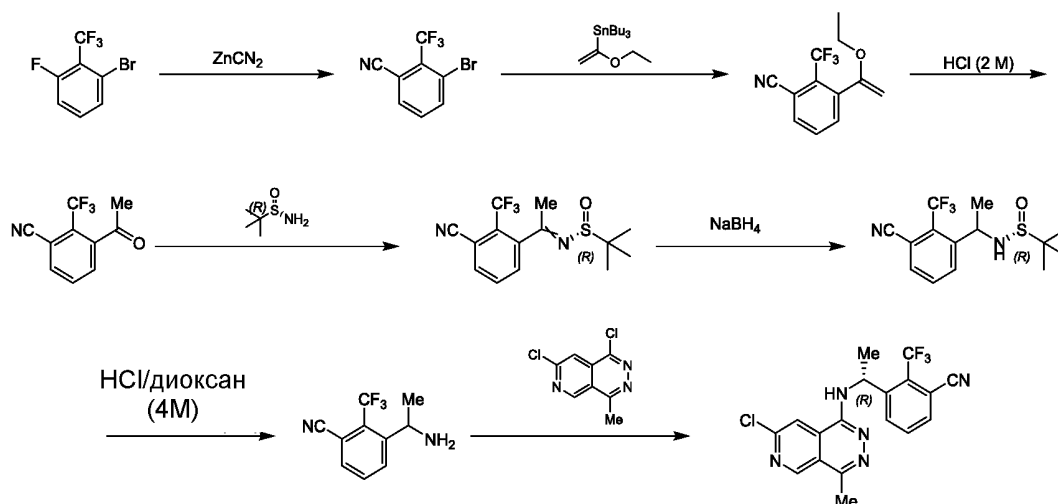
- 5 [0351] Стадия В: В раствор (*S*)-*N*-(3-бром-2,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,50 г, 17,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (60,0 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (3,0 М, 17,0 мл, 3,00 экв.) при -60°C , а затем нагревали смесь до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Разбавляли смесь водным раствором хлорида аммония (50,0 мл) и экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3).
- 10 Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,50 г, 10,3 ммоль, выход 60,6%) в виде белого твердого вещества.
- 15 [0352] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 6,4, 8,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 3,35 (ушир. d, J = 4,0 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H).
- [0353] Стадия С: В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 4,41 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) и воде (5,00 мл) добавляли йод (336 мг, 1,32 ммоль, 266 мкл, 0,30 экв.) и перемешивали смесь при 50°C в течение 2
- 20 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C и доводили до рН = 7 водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали полученный водный раствор ДХМ (20,0 мл $\times$ 3) и сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этан-1-амин (1,20 г, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого
- 25 вещества. Использовали полученное неочищенное маслянистое вещество непосредственно без дополнительной очистки.
- [0354] Стадия D: В раствор (*R*)-1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этан-1-амин (1,20 г, 5,08 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,22 г, 5,59 ммоль, 1,28 мл, 1,10 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов.
- 30 Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 150/1 до 80/1) с

получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этил)карбамата (1,30 г, 3,87 ммоль, выход 76,1%) в виде белого твердого вещества.

[0355] Стадия E: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2,5-дифторфенил)этил)карбамата (1,20 г, 3,57 ммоль, 1,00 экв.), цианида цинка (838 мг, 7,14 ммоль, 453 мкл, 2,00 экв.), цинка (23,3 мг, 357 мкмоль, 0,10 экв.), DPPF (396 мг, 714 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (327 мг, 357 мкмоль, 0,10 экв.) в диметилацетамиде (20,0 мл) и перемешивали смесь при 115°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали органическую фазу солевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2,5-дифторфенил)этил)карбамата (0,90 г, 3,19 ммоль, выход 89,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0356] Стадия F: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2,5-дифторфенил)этил)карбамата (0,90 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляли ТФУК (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл, 12,7 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и разбавляли остаток водой (10,0 мл). Доводили раствор до pH=7 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали полученный водный раствор ДХМ (20,0 мл × 2). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2,5-дифторбензонитрила (700 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Использовали полученное соединение непосредственно без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ AE



[0357] Стадия А: В раствор 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (39,0 г, 160 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (200 мл) добавляли цианид цинка (11,5 г, 176 ммоль, 7,56 мл, 1,10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (1,00 л) и отделяли органическую фазу, промывали водой (500 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2/1) с получением 3-бром-2-(трифторметил)бензонитрила (29,0 г, 116 ммоль, выход 72,3%) в виде белого твердого вещества.

[0358] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,20 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H).

[0359] Стадия В: В раствор 3-бром-2-(трифторметил)бензонитрила (29,0 г, 116 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)олова (50,3 г, 139 ммоль, 47,0 мл, 1,20 экв.) в толуоле (250 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (6,70 г, 5,80 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водой (500 мл) и этилацетатом (200 мл) и, наконец, добавляли твердый фторид калия (50,0 г). Перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут, затем отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением неочищенного продукта. Растирали неочищенный продукт с петролейным эфиром (50,0 мл), фильтровали и

концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(1-этоксивинил)-2-(трифторметил)бензонитрила (8,00 г, 33,2 ммоль, выход 23,0%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[0360] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,82 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,90 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,36 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

[0361] Стадия С: В раствор 3-(1-этоксивинил)-2-(трифторметил)бензонитрила (7,00 г, 29,0 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли хлороводородную кислоту (2,00 М, 29,0 мл, 2,00 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. Затем доводили смесь до pH = 8 водным раствором бикарбоната натрия и дополнительно разбавляли водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением 3-ацетил-2-(трифторметил)бензонитрила (5,30 г, 24,8 ммоль, выход 85,6%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0362] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,25 (dd, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

[0363] Стадия D: В раствор 3-ацетил-2-(трифторметил)бензонитрила (1,00 г, 4,69 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (625 мг, 5,16 ммоль, 1,10 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) добавляли 1,2-диметоксиэтан (423 мг, 4,69 ммоль, 488 мкл, 1,00 экв.) и этоксид титана (IV) (3,21 г, 14,1 ммоль, 2,92 мл, 3,00 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и разбавляли остаток этилацетатом (100 мл), и выливали в смесь Celatom (20,0 г) и насыщенного бикарбоната натрия (10,0 г) в воде (100 мл). Перемешивали смесь, затем фильтровали и перемешивали осадок на фильтре с этилацетатом (30,0 мл) и фильтровали, повторяли процедуру трижды до вымывания осадка продукта. Разделяли объединенные фильтраты и экстрагировали водную фазу этилацетатом (100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 0-30%) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-циано-2-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (950 мг, 2,99 ммоль, выход 63,7%, чистота 99,5%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 317,1.

[0364] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,61 - 7,37 (m, 1H), 2,74 - 2,38 (m, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 9H).

[0365] Стадия E: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-циано-2-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,70 г, 5,37 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (610 мг, 16,0 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления перемешивали смесь при указанной температуре в течение 30 минут, а затем нагревали до 25°C и перемешивали еще 3 часа. Затем разбавляли смесь, добавляя по каплям насыщенный водный хлорид аммония (100 мл) в атмосфере азота при перемешивании при 25°C, после чего экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-циано-2-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 4,71 ммоль, выход 87,7%, смесь диастереомеров) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 319,1.

[0366] Стадия F: Перемешивали смесь (*R*)-*N*-(1-(3-циано-2-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,4 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.) в смеси HCl•диоксан (10,0 мл) при 5°C в течение 30 минут. После этого образовывался белый осадок, и фильтровали суспензию. Собирали осадок с фильтра и сушили в вакууме с получением 3-(1-аминоэтил)-2-(трифторметил)бензонитрила (850 мг, 3,39 ммоль, выход 77,1%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 215,1.

[0367] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,84 (s, 3H), 8,38 (ушир. d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,12 - 7,95 (m, 1H), 4,64 (ушир. d, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,56 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).

[0368] Стадия G: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь 3-(1-аминоэтил)-2-(трифторметил)бензонитрила (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв., соль HCl), 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.), диизопропилэтиламина

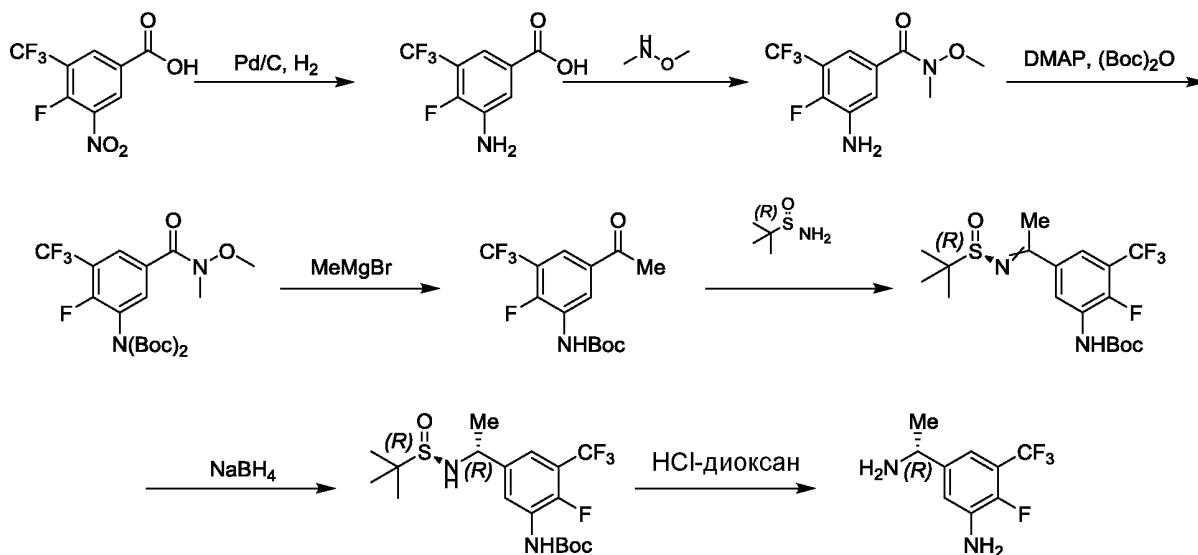
(499 мг, 3,86 ммоль, 673 мкл, 2,76 экв.) и фторида цезия (400 мг, 2,63 ммоль, 97,0 мкл, 1,88 экв.) в диметилсульфоксиде (1,50 мл), а затем перемешивали смесь при 130°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C и добавляли этилацетат (60,0 мл), и промывали органический раствор солевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением 3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)-этил)-2-(трифторметил)бензонитрила (160 мг, 408 мкмоль, выход 29,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 392,1.

[0369] Дополнительно очищали 3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)бензонитрил (160 мг) путем СФХ [колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: (0,1% NH₄OH) в MeOH, фаза В: CO₂; В%: 20%-20%] с получением элюируемого первым изомера (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-

(трифторметил)бензонитрила (62,0 мг, 158 мкмоль, выход 39,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 392,1.

[0370] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,24 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,46 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 1H), 5,74 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ AF



[0371] Стадия А: В раствор 4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (7,90 ммоль, чистота 10%, 1,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов в атмосфере водорода (15 psi (103 кПа)). Затем фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, 3-амино-4-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,60 г, 7,17 ммоль, выход 90,8%), в виде белого твердого вещества.

[0372] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 2H).

[0373] Стадия В: В раствор 3-амино-4-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,50 г, 6,72 ммоль, 1,00 экв.) и *N,O*-диметилгидроксиламина (830 мг, 13,45 ммоль, 2,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли НАТУ (5,11 г, 13,5 ммоль, 2,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,61 г, 20,2 ммоль, 3,50 мл, 3,00 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Разбавляли смесь водой (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, 3-амино-4-фтор-*N*-метокси-*N*-метил-5-(трифторметил)бензамида (1,50 г, 5,64 ммоль, выход 83,9%), в виде желтого маслянистого вещества.

[0374] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,38 - 7,34 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H)

[0375] Стадия С: В раствор 3-амино-4-фтор-*N*-метокси-*N*-метил-5-(трифторметил)бензамида (1,50 г, 5,64 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,69 г, 16,9 ммоль, 3,88 мл, 3,00 экв.) и 4-диметиламинопиридин (688 мг, 5,64 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, *трет*-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-фтор-5-(метокси(метил)карбамоил)-3-

(трифторметил)фенил)карбамата (2,00 г, 4,29 ммоль, выход 76,1%), в виде желтого маслянистого вещества.

[0376] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,42 (s, 18H).

- 5 [0377] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-фтор-5-(метокси-(метил)карбамоил)-3-(трифторметил)фенил)карбамата (1,80 г, 3,86 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли раствор бромида метилмагния (3,00 М, 3,86 мл, 3,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 12 часов. Затем разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали раствор этилацетатом (100 мл $\times$ 3).
- 10 Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, *трет*-бутил-(5-ацетил-2-фтор-3-(трифторметил)-фенил)карбамата (1,10 г, 3,42 ммоль, выход 88,7%), в виде
- 15 желтого маслянистого вещества.

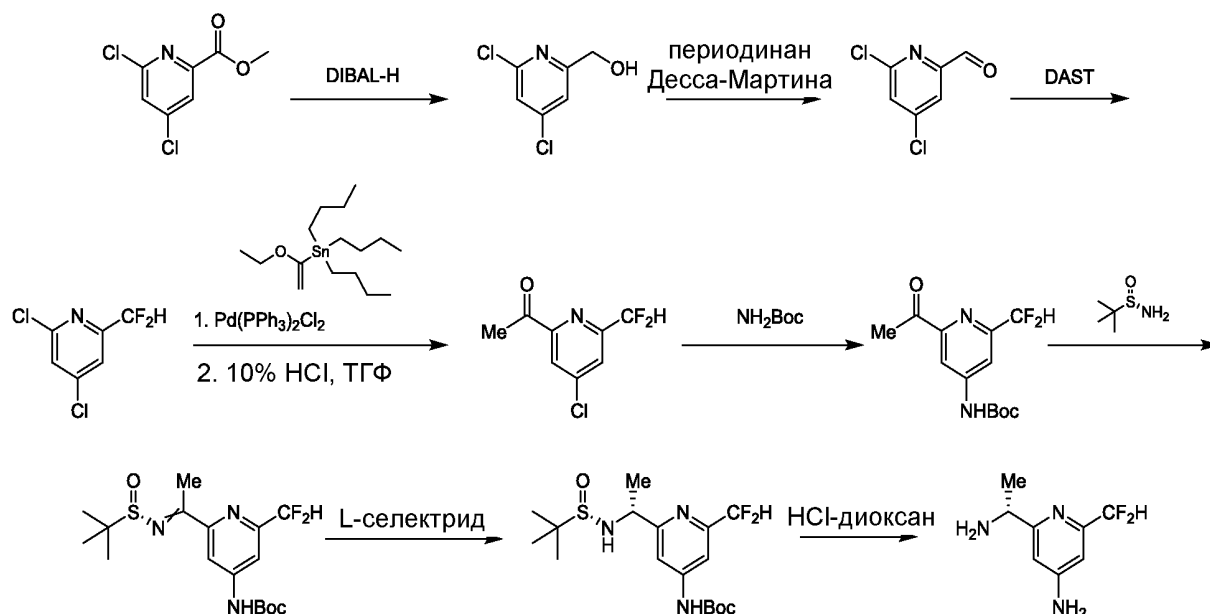
[0378] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,98 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

- [0379] Стадия E: В раствор *трет*-бутил-(5-ацетил-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-карбамата (1,10 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (950 мг, 7,83 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (1,48 г, 5,22 ммоль, 1,54 мл, 2,00 экв.) и 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан (1,87 г, 13,97 ммоль, 2,00 мл, 5,35 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Затем разбавляли смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3).
- 20 Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, *трет*-бутил-(*R*)-(5-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата (1,00 г, 2,36 ммоль, выход 90,1%), в виде желтого маслянистого вещества.

- 30 [0380] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,86 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

- [0381] Стадия F: В раствор *трет*-бутил-*(R)*-(5-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата (1,00 г, 2,36 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли боргидрид натрия (268 мг, 7,07 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Затем разбавляли смесь водой (50,0 мл) и
- 5 экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением соединения, *трет*-бутил-(5-((*R*)-1-(((*R*)-трет-
- 10 бутилсульфинил)амино)этил)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата (620 мг, 1,45 ммоль, выход 61,7%), в виде белого твердого вещества.
- [0382] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,34 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,56 - 5,53 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 12H), 1,24 (s, 9H).
- [0383] Стадия G: В раствор *трет*-бутил-(5-((*R*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-
- 15 2-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата (620 мг, 1,45 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4,00 М в 1,4-диоксане, 5,00 мл, 13,76 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением соединения, (*R*)-5-(1-аминоэтил)-2-фтор-3-
- (трифторметил)анилина (280 мг, 1,24 ммоль, выход 85,5%, чистота 98,6%, соль HCl), в
- 20 виде желтого маслянистого вещества. Использовали полученные соединения непосредственно без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ AG



[0384] Стадия А: В раствор метил-4,6-дихлорпиридината (4,50 г, 21,8 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40,0 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1,0 М, 65,5 мл, 3,00 экв.) в течение 10 минут при -78°C и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов. Затем разбавляли смесь, добавляя по каплям воду (2,50 мл) при 0°C в атмосфере азота, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (2,50 мл, масс./масс. = 15%) и воду (6,26 мл). Затем перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут с получением суспензии и фильтровали суспензию, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 30/1 до 10/1) с получением (4,6-дихлорпиридин-2-ил)метанола (2,40 г, 13,5 ммоль, выход 61,7%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0385] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,69 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H).

[0386] Стадия В: В раствор (4,6-дихлорпиридин-2-ил)метанола (2,40 г, 13,5 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20,0 мл) по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (11,4 г, 27,0 ммоль, 8,35 мл, 2,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Затем выливали смесь в воду (10,0 мл) и перемешивали в течение 15 минут, затем медленно добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (20,0 мл) и перемешивали смесь еще 15 минут. Фильтровали суспензию, разделяли слои и экстрагировали водную фазу ДХМ (20,0 мл × 2). Промывали объединенные органические

слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением 4,6-дихлорпикколиналидегида (1,60 г, 9,09 ммоль, выход 67,4%) в виде красного маслянистого вещества.

[0387] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,87 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Гц, 1H).

[0388] Стадия C: В раствор 4,6-дихлорпикколиналидегида (1,10 г, 6,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (2,01 г, 12,5 ммоль, 1,65 мл, 2,00 экв.) при -20°C и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем медленно выливали смесь в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10,0 мл) при 25°C и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (5,00 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением 2,4-дихлор-6-(диформетил)пиридина (1,00 г, 5,05 ммоль, выход 80,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0389] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,82 - 6,55 (m, 1H).

[0390] Стадия D: В раствор трибутил(1-этоксивинил)олова (2,01 г, 5,56 ммоль, 1,88 мл, 1,00 экв.) и 2,4-дихлор-6-(диформетил)пиридина (1,10 г, 5,56 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (390 мг, 556 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 110°C в течение 12 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и медленно выливали в насыщенный водный раствор фторида калия (20,0 мл). Экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением 4-хлор-2-(диформетил)-6-(1-этоксивинил)пиридина (1,20 г, 5,14 ммоль, выход 92,5%) в виде желтого маслянистого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

[0391] В раствор 4-хлор-2-(дифторметил)-6-(1-этоксивинил)пиридина (1,00 г, 4,28 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляли водный раствор хлороводородной кислоты (2,00 М, 4,28 мл, 2,00 экв.) при 20°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем доводили смесь до pH = 8, добавляя насыщенный бикарбонат натрия (15,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 2). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением 1-(4-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (800 мг, 3,89 ммоль, выход 90,9%) в виде белого твердого вещества.

[0392] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,10 - 8,16 (m, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,67 - 6,95 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

[0393] Стадия E: В раствор 1-(4-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (0,85 г, 4,13 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутилкарбамата (1,45 г, 12,4 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляли карбонат цезия (2,69 г, 8,27 ммоль, 2,00 экв.), XPhos (394 мг, 827 мкмоль, 0,20 экв.) и ацетат палладия (92,8 мг, 413 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-(2-ацетил-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (1,00 г, 3,49 ммоль, выход 84,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 287,1.

[0394] Стадия F: В раствор *трет*-бутил-(2-ацетил-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (1,00 г, 3,49 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (508 мг, 4,19 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли этоксид титана (IV) (7,97 г, 34,9 ммоль, 7,24 мл, 10,0 экв.) и перемешивали смесь при 75°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C и выливали в воду (5,00 мл), затем фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил-(*S*)-(2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-6-(дифторметил)-пиридин-4-ил)карбамата (1,00 г, 2,57 ммоль, выход 73,5%) в виде желтого твердого вещества.

[0395] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,52 - 6,82 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

[0396] Стадия G: В раствор *трет*-бутил-(*S*)-(2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (1,00 г, 2,57 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) по 5 каплям добавляли L-селектрид (1,0 М, 976 мг, 5,14 ммоль, 1,12 мл, 2,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0 - 20°C в течение 1 часа. Выливали смесь в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15,0 мл) и перемешивали в течение 10 минут, затем экстрагировали этилацетатом (15,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (15,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем 10 колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил-(2-((*R*)-1-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (550 мг, 1,26 ммоль, выход 49,0%, чистота 89,5%) в виде белого твердого вещества.

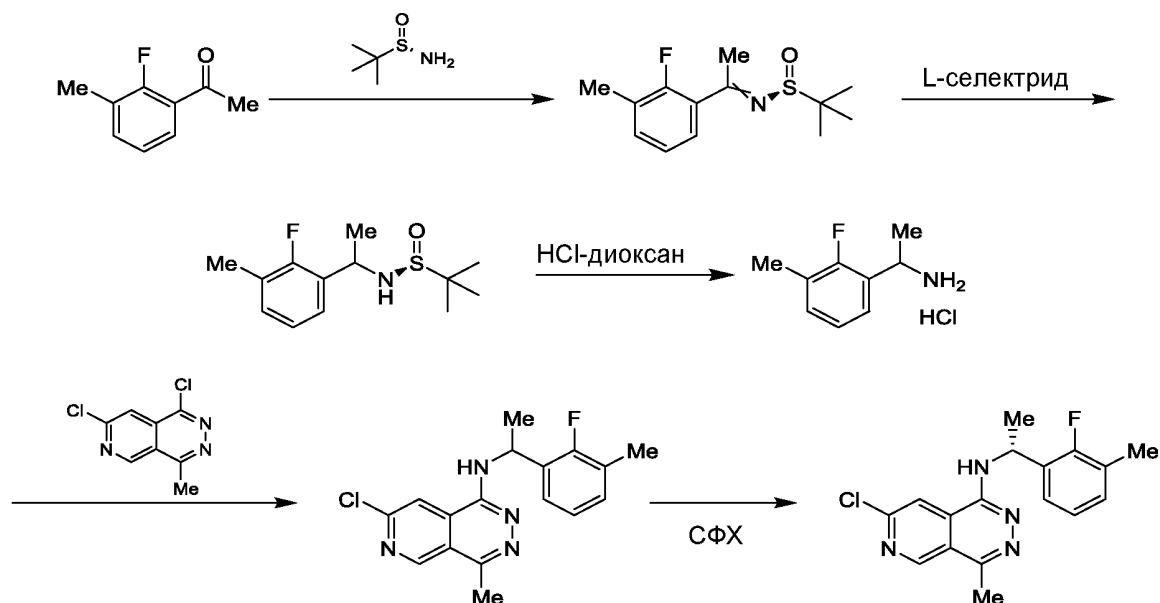
[0397] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,41 - 6,77 (m, 1H), 4,55 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

[0398] СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50 $\times$ 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO_2 , и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; 20 противодавление: 100 бар (10 МПа).

[0399] Стадия H: Перемешивали раствор *трет*-бутил-(2-((*R*)-1-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (450 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в смеси хлороводородная кислота/диоксан (2,00 мл) при 0 - 20°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 25 смеси (*R*)-2-(1-аминоэтил)-6-(дифторметил)пиридин-4-амин и *трет*-бутил-(2-((*R*)-1-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-6-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамата в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 288,2.

[0400] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,54 (s, 9H). 30

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АН



[0401] Стадия А: В раствор 1-(2-фтор-3-метилфенил)этан-1-она (1,00 г, 6,57 ммоль, 1,00 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,04 г, 8,54 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли тетраизопропилоксид титана (3,73 г, 13,1 ммоль, 3,88 мл, 2,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и выливали в воду (40,0 мл) с получением суспензии после перемешивания в течение 10 минут, фильтровали суспензию, экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (40,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 2/1) с получением (S)-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 5,87 ммоль, выход 89,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 256,2.

[0402] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,46 (ушир. t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 2,76 (ушир. d, J = 2,8 Гц, 3H), 2,31 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,31 (s, 9H).

[0403] Стадия В: В раствор (S)-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 5,87 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли L-селектрид (1,0 M, 11,7 ммоль, 11,8 мл, 2,00 экв.) при -78°C в атмосфере азота и перемешивали смесь при -78°C в течение 2 часов. Медленно выливали реакционную смесь в воду (10,0 мл) и перемешивали в течение 10 минут, и экстрагировали полученный

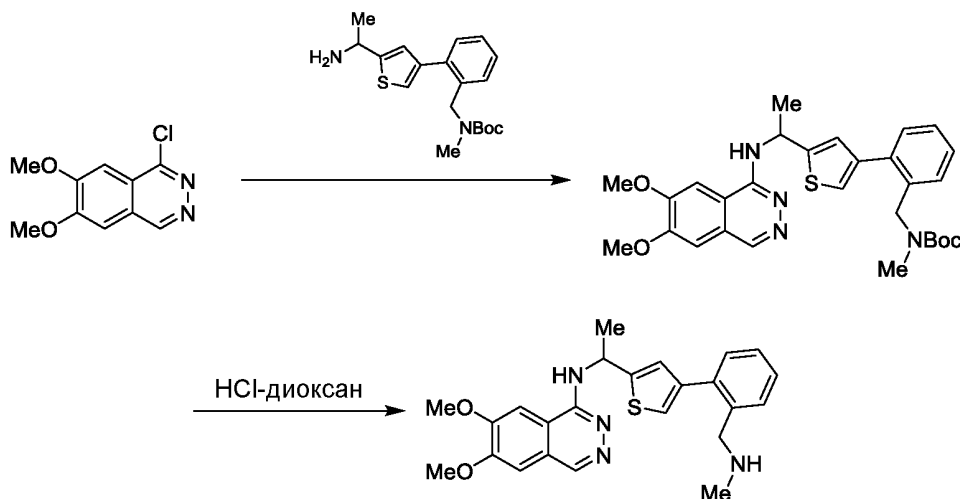
- смешанный раствор этилацетатом (10,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1) с получением
- 5 (S)-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 3,50 ммоль, выход 59,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 258,4.
[0404] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,16 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,85 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,28 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,20 (s, 9H).
- 10 [0405] Стадия С: В раствор (S)-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 3,50 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли HCl (4,00 М в 1,4-диоксане, 5,00 мл, 5,72 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением 1-(2-фтор-3-
- 15 метилфенил)этан-1-амин (390 мг, неочищенный, гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.
[0406] Перемешивали раствор 1-(2-фтор-3-метилфенил)этан-1-амин (300 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль), 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин (419 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламина (506 мг, 3,92 ммоль, 2,00 экв.) и фторида калия (341 мг, 5,87 ммоль, 0,14 мл, 3,00 экв.) в диметилсульфоксиде (5,00 мл) при
- 20 130°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, выливали в воду (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза:
- 25 фаза А: вода (0,05% HCl), фаза В: ацетонитрил; В%: 14%-44%] с получением 7-хлор-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (100 мг, 0,30 ммоль, выход 23,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 331,2.
[0407] Очищали рацемат 7-хлор-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (200 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) путем СФХ (колонка: DAICEL
- 30 CHIRALPAK IG (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: 0,1% NH_4OH в MeOH, фаза В: CO_2 ; В%: 30%-30%) с получением (R)-7-хлор-N-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-4-

метилпиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин в качестве элюируемого первым изомера (80,0 мг, 0,24 ммоль, выход 40,0%) в виде желтого твердого вещества.

[0408] Следующие примеры предназначены для иллюстрации определенных дополнительных вариантов реализации изобретения и не ограничивают объем изобретения.

ПРИМЕР 1-1

6,7-диметокси-N-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин



[0409] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 1-хлор-6,7-диметоксифталазина (120 мг, 534 мкмоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-(2-(5-(1-аминоэтил)-тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (130 мг, 374 мкмоль, 0,70 экв.), BrettPhos Pd G₃ (48,4 мг, 53,4 мкмоль, 0,10 экв.) и *трет*-бутоксид калия (150 мг, 1,34 ммоль, 2,50 экв.) в толуоле (3,00 мл), затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и фильтровали, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *трет*-бутил-(2-(5-(1-((6,7-диметоксифталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)-карбамата (70,0 мг, выход 24,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 535,5.

[0410] Стадия В: В раствор *трет*-бутил-(2-(5-(1-((6,7-диметоксифталазин-1-ил)амино)-этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (60,0 мг, 112 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 0,20 мл). Перемешивали

реакционную смесь при 25°C в течение 10 минут, затем фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении при 25°C с получением остатка. Растворяли остаток в метаноле (2,00 мл) и доводили до pH = 7 твердым бикарбонатом натрия (порядка 30,0 мг) с получением суспензии. Фильтровали суспензию и очищали фильтрат путем

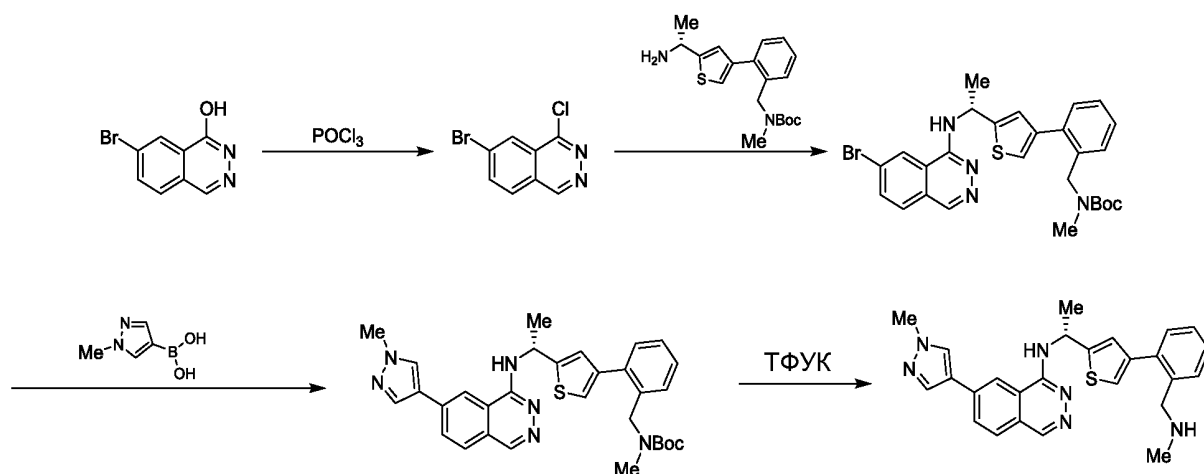
5 препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 19% - 49%, 9 мин) и лиофилизировали с получением 6,7-диметокси-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фалазин-1-амин (16,6 мг, выход 33,8%, чистота 99,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 435,1.

10 [0411] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

ПРИМЕР 1-2

(*R*)-7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фалазин-1-амин

15



[0412] Стадия А: В раствор 7-бромфалазин-1-ола (950 мг, 4,22 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (19,0 мл) добавляли оксихлорид фосфора (V) (2,27 г, 14,8 ммоль, 1,37 мл, 3,50 экв.), перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Разбавляли полученный остаток ДХМ (50,0 мл), охлаждали до 0°C и доводили органический слой до pH = 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30,0

20

мл). Отделяли органическую фазу, промывали солевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-1-хлорфалазина (900 мг, 3,70 ммоль, выход 87,6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+3]: 244,8.

5 [0413] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,44 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H).

[0414] Стадия В: В раствор 7-бром-1-хлорфалазина (100 мг, 411 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (2,00 мл) добавляли *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)-карбамат (129 мг, 370 мкмоль, 0,90 экв.), фторид калия (71,6 мг, 1,23 ммоль, 28,8 мкл, 3,00 экв.) и диизопропилэтиламин (106 мг, 821 мкмоль, 143 мкл, 2,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 4 часов в атмосфере азота. После этого охлаждали реакционную смесь до 25°C. В реакционную смесь добавляли этилацетат (10,0 мл) и воду (8,00 мл) и разделяли слои, затем экстрагировали водную фазу этилацетатом (10,0 мл × 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-((7-бромфалазин-1-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (80,0 мг, выход 35,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 553,0.

20 [0415] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 7,91 (ушир.d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,19 (ушир.d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 5,90-5,97 (m, 1H), 4,45 (ушир.d, $J = 14,8$ Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,46 - 1,29 (m, 9H).

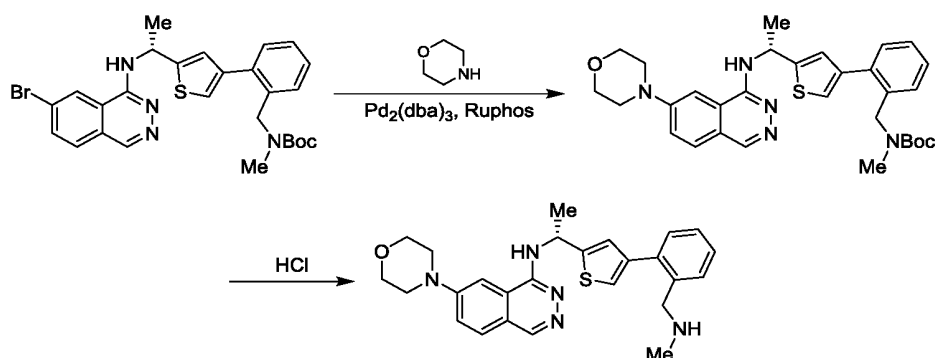
[0416] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фалазин-1-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)карбамата (18,0 мг, 32,5 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляли ТФУК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,50 мл, 208 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 10 минут. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 13% - 33%) и лиофилизировали с получением (*R*)-7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)-

тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин (9,02 мг, выход 55,7%, чистота 91,1%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 455,2.

[0417] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (ушир.s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (ушир.d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 5,78 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,98 (ушир.d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 1-3

(*R*)-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин



[0418] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-((7-бромфталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)(метил)карбамата (45,0 мг, 81,3 мкмоль, 1,00 экв.), морфолина (10,6 мг, 122 мкмоль, 10,7 мкл, 1,50 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,44 мг, 8,13 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (7,59 мг, 16,3 мкмоль, 0,20 экв.) и *трет*-бутоксид калия (1,00 М в ТГФ, 163 мкл, 2,00 экв.) в толуоле (3,00 мл), затем перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , дихлорметан/метанол = от 100/1 до 20/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((7-морфолинофталазин-1-ил)амино)-этил)тиофен-3-ил)бензил)карбамата (40,0 мг, 57,2 мкмоль, выход 70,3%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 560,2.

[0419] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,15 - 5,95 (m, 1H), 4,80 - 4,40

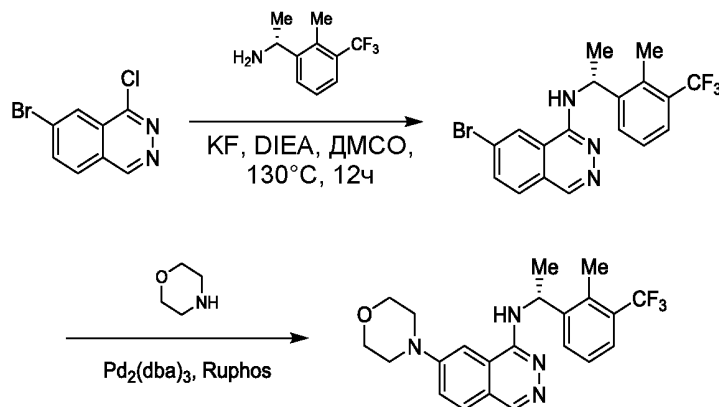
(m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 4H), 3,46 - 3,28 (m, 4H), 2,80 - 2,52 (m, 3H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,42 (s, 9H).

[0420] Стадия В: В смесь *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензил)карбамата (37,0 мг, 52,9 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) по каплям добавляли HCl (4,00 М в диоксане, 0,50 мл) при 0°C, перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут. В смесь добавляли метанол (2,00 мл) и доводили до pH = 7 твердым бикарбонатом натрия (порядка 30,0 мл) с получением суспензии, фильтровали суспензию, концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [А: вода (10 мМ NH₄HCO₃) – В: ACN]; В%: 22% - 52%] с получением (*R*)-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амин (18,3 мг, 38,5 мкмоль, выход 72,7%, чистота 96,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 460,2.

[0421] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 5,94 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 1-4

(*R*)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амин

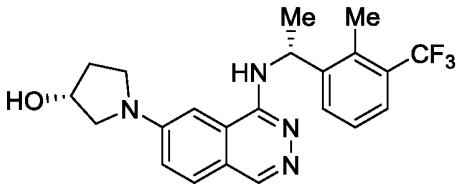
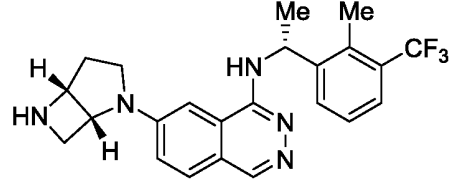
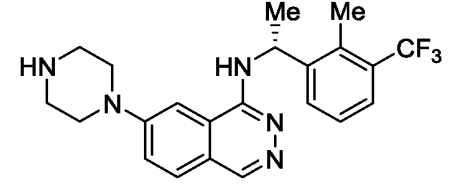


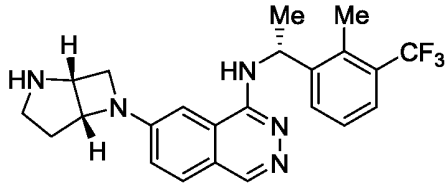
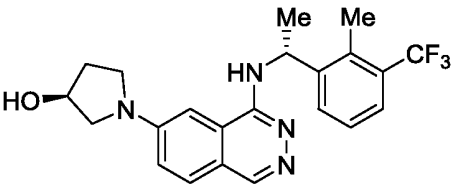
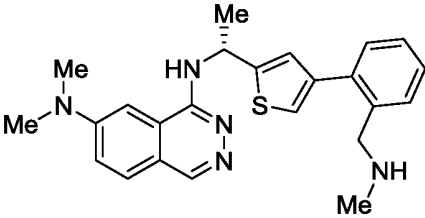
20

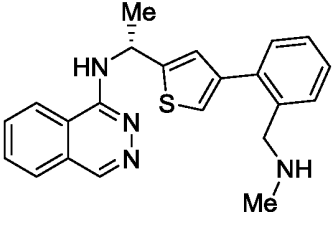
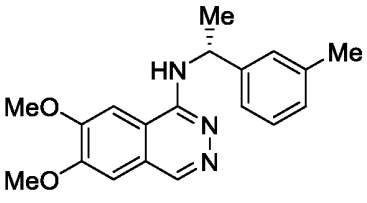
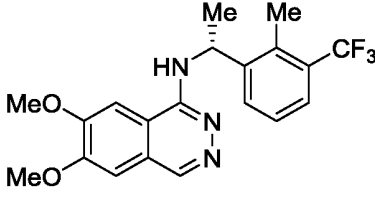
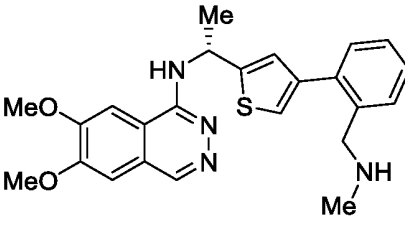
[0422] Стадия А: В раствор 7-бром-1-хлорфалазина (244 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (242 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в ДМСО (3,00 мл) добавляли фторид калия (175 мг, 3,00 ммоль, 70,4 мкл, 3,00 экв.) и DIEA (259 мг, 2,00 ммоль, 349 мкл, 2,00 экв.), перемешивали реакционную

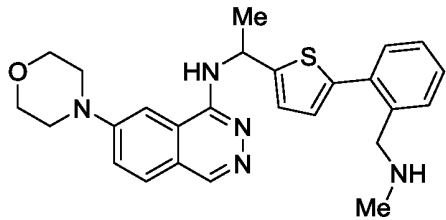
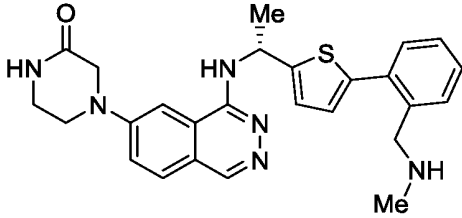
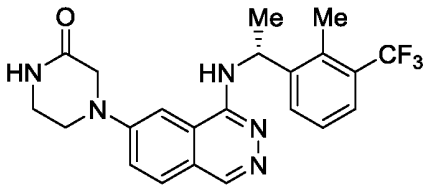
- смесь при 130°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и разбавляли этилацетатом (20,0 мл), промывали органический слой солевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем
- 5 хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R*)-7-бром-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин (280 мг, 683 мкмоль, выход 68,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 409,9.
- [0423] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,14 (ушир.d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).
- [0424] Стадия В: В раствор (*R*)-7-бром-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фталазин-1-амин (30,0 мг, 73,1 мкмоль, 1,00 экв.) и морфолина (12,7 мг, 146 мкмоль, 12,9 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (6,70 мг, 7,31 мкмоль, 0,10
- 15 экв.), RuPhos (6,82 мг, 14,6 мкмоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (47,7 мг, 146 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением неочищенного продукта, очищали
- 20 неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [А: вода (10 mM NH₄HCO₃), В: ACN] ; В%: 40% - 70%) с получением (*R*)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин (11,0 мг, 26,2 мкмоль, выход 35,8%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,1.
- 25 [0425] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,56 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).
- [0426] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способам получения, описанным в примерах 1-1 – 1-4, получали следующие соединения формулы
- 30 (I) согласно примерам 1-5 – 1-50, показанные в таблице 1:

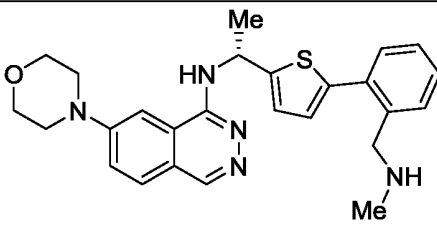
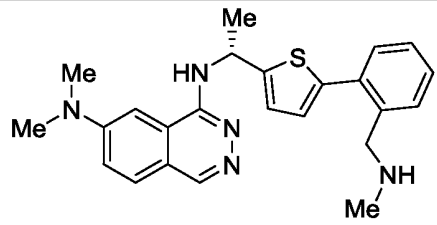
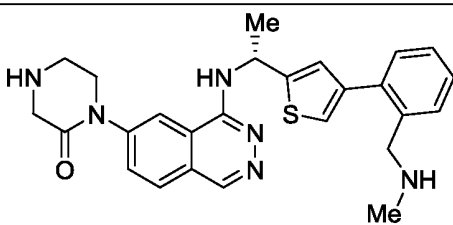
Таблица 1

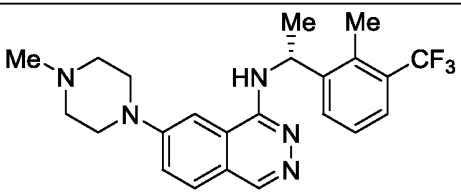
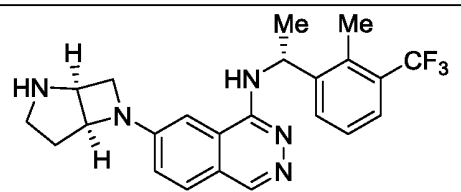
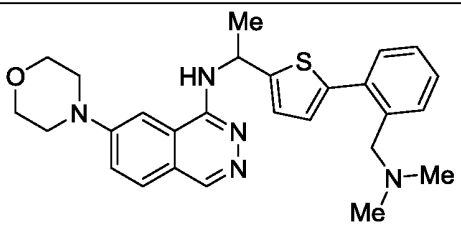
№ пр.	Структура	Спектральные данные
1-5	 (<i>R</i>)-1-(4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пирролидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,89 (ушир.d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (ушир.d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (ушир.d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 5,69 - 5,58 (m, 1H), 4,64 (ушир.s, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 3H), 3,52 (ушир.d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,67 (ушир.d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 417,0.
1-6	 7-((1<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,67 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,72 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 5,19 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 5,6, 10,8 Гц, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 2,8, 10,4 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 428,0.
1-7		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц,

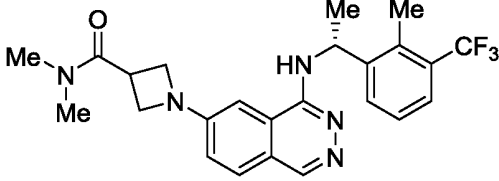
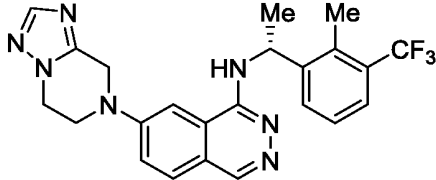
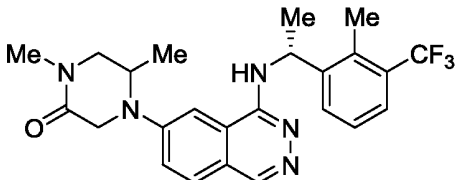
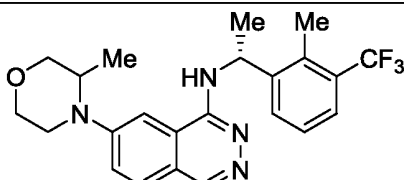
	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	1H), 7,26 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,78 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 4H), 3,11 - 2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 416,2.
1-8	 7-(((1<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 5,74 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 2H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,67 – 1,56 (m, 4H). ЖХМС [M+1]: 428,0.
1-9	 (<i>S</i>)-1-(4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пирролидин-3-ол	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 5,76 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 3,72 – 3,54 (m, 3H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,29 – 2,06 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 417,0.
1-10	 (<i>R</i>)-<i>N</i>⁷,<i>N</i>⁷-диметил-<i>N</i>¹-(1-(4-(2-метил-1-(<i>N</i>-метиламино)этил)фенил)тиофен-2-ил)фталазин	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 3H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 5,95 – 5,89 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,17 (s, 6H),

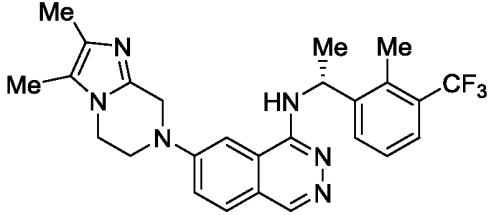
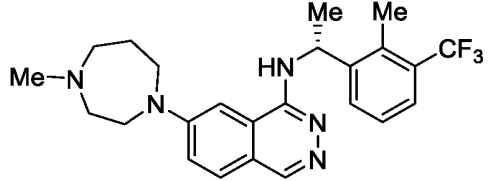
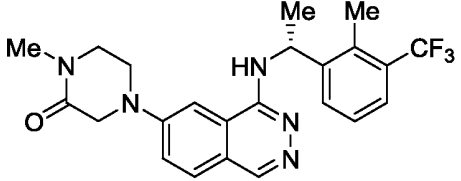
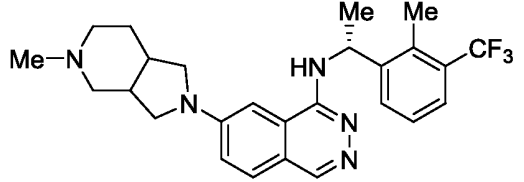
	((метиламино)метил)фенилтиофен-2-ил)этил)фталазин-1,7-диамин	2,21 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 418,2.
1-11	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,37 – 8,33 (m, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 5,96 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 375,1.
1-12	 (<i>R</i>)-6,7-диметокси-<i>N</i>-(1-(м-толуил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 – 7,13 (m, 4H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 5,52 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 324,2
1-13	 (<i>R</i>)-6,7-диметокси-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,00 – 5,93 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 392,1.
1-14	 (<i>R</i>)-6,7-диметокси-<i>N</i>-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,16 – 6,08 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,38 (s, 3H),

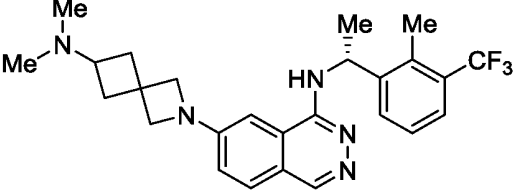
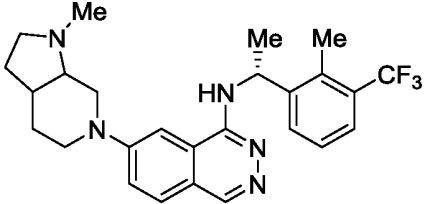
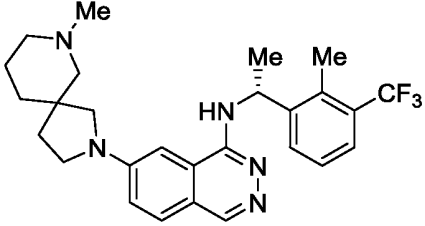
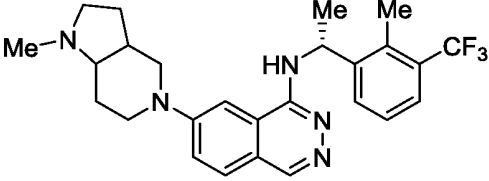
	((метиламино)метил)фенилтиофен-2-ил)этил)фалазин-1-амин	1,84 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 435,2.
1-15	 <i>N</i>-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,92 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 460,2.
1-16	 (<i>R</i>)-4-(4-((1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперазин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 2,4, 9,6$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 473,2.
1-17	 (<i>R</i>)-4-(4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперазин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,70 (d,

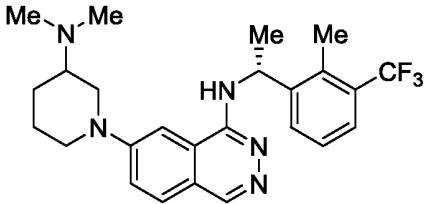
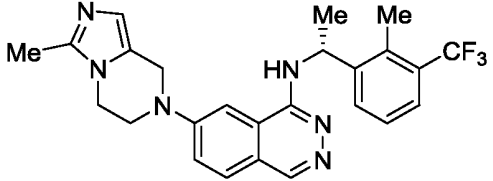
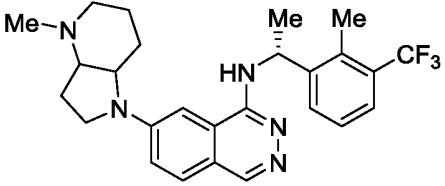
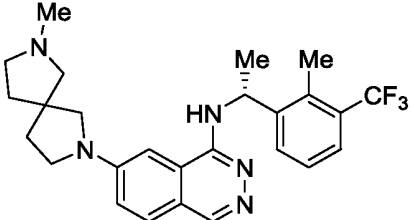
		$J = 6,8 \text{ Гц, 3H) ЖХМС [M+1]: 430,3.}$
1-18	 <i>(R)</i>-<i>N</i>-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амин	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CD}_3\text{OD) } \delta$ 8,64 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8 \text{ Гц, 1H)$, 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 2,8 \text{ Гц, 1H)$, 6,92 (d, $J = 2,8 \text{ Гц, 1H)$, 6,02 - 5,85 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 6,8 \text{ Гц, 3H)$. ЖХМС [M+1]: 460,2.
1-19	 <i>(R)</i>-N^7,N^7-диметил-N^1-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фалазин-1,7-диамин	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CD}_3\text{OD) } \delta =$ 8,92 (ушир.s, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2 \text{ Гц, 1H)$, 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 3,2 \text{ Гц, 1H)$, 7,00 (d, $J = 3,6 \text{ Гц, 1H)$, 5,82 - 5,71 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 6,8 \text{ Гц, 3H)$. ЖХМС [M+1]: 418,2.
1-20	 <i>(R)</i>-1-(4-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперазин-2-он	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CD}_3\text{OD) } \delta =$ 9,10 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 3,2 \text{ Гц, 1H)$, 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 1,2 \text{ Гц, 1H)$, 7,28 (s, 1H), 5,79 - 5,71 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 6,8 \text{ Гц, 3H)$;

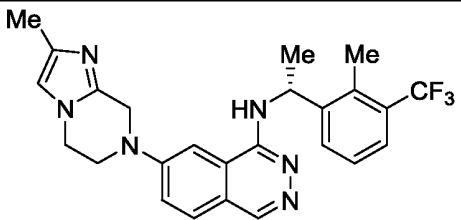
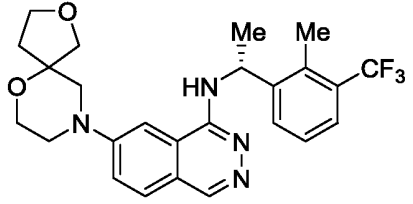
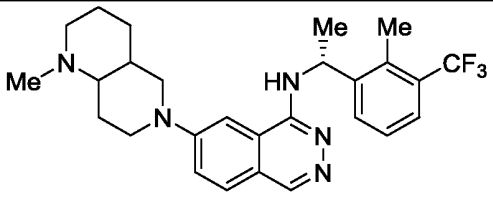
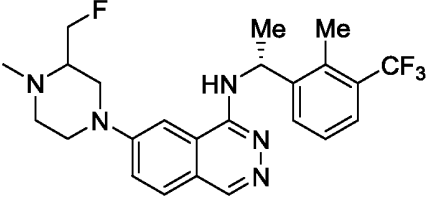
		ЖХМС [M+1]: 473,4.
1-21	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,76 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 4H), 2,72 - 2,63 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 430,2.
1-22	 7-(((1<i>S</i>,5<i>S</i>)-2,6-дизабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,59 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,68 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,99 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 3,38 (dd, <i>J</i> = 6,8, 11,6 Гц, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (dd, <i>J</i> = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 428,0.
1-23	 <i>N</i>-(1-(5-(2-(диметилбензил)тиофен-2-ил)-2-метил-1,3,4-оксадиол-5-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 11,63 (s, 1H), 8,84 - 8,83 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,66 - 5,63 (m, 1H), 4,72 (d, <i>J</i>

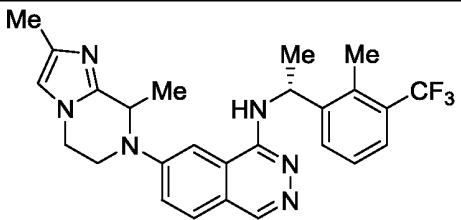
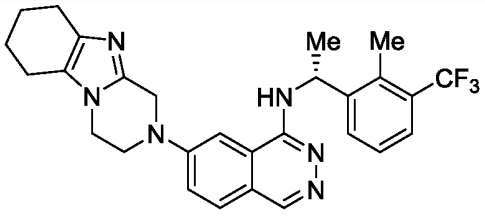
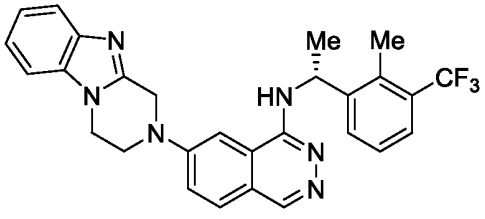
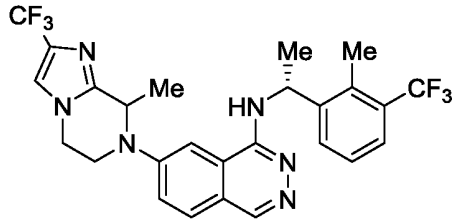
	((диметиламино)метил)фенилтиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амин	= 13,6 Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,82 (t, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,55 (t, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,68 - 2,64 (m, 6H), 1,77 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 474,2.
1-24	 (<i>R</i>)-<i>N,N</i>-диметил-1-(4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)азетидин-3-карбоксамид	ЖХМС [M+1]: 458,0.
1-25	 (<i>R</i>)-7-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7(8<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 454,2.
1-26	 1,5-диметил-4-(4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперазин-2-он	ЖХМС [M+1]: 458,2.
1-27	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-	ЖХМС [M+1]: 431,2.

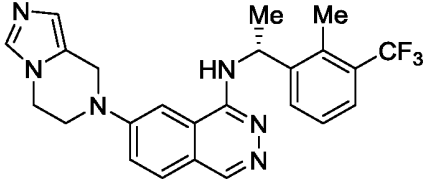
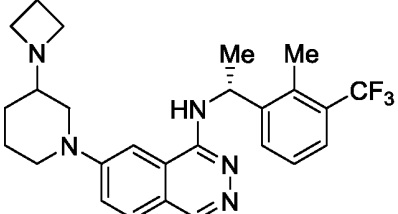
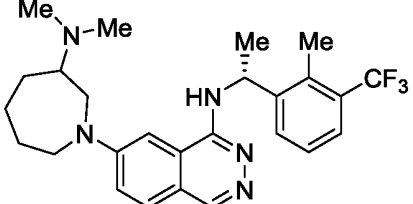
	(трифторметил)фенил)этил)-7-(3-метилморфолино)фталазин-1-амин	
1-28	 (<i>R</i>)-7-(2,3-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 481,2.
1-29	 (<i>R</i>)-7-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 441,1.
1-30	 (<i>R</i>)-1-метил-4-(4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-2-он	ЖХМС [M+1]: 444,0.
1-31	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(5-метилоктагидро-2<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиридин-2-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 471,2.

1-32	 (<i>R</i>)-7-(6-(диметиламино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 470,2.
1-33	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1-метилоктагидро-6<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>c</i>]пиридин-6-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 470,1.
1-34	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 485,2.
1-35	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1-метилоктагидро-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-5-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 471,2.

1-36	 7-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 458,2.
1-37	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(3-метил-5,6-дигидроимидазо[1,5-<i>a</i>]пирозин-7(8<i>H</i>)-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 467,2.
1-38	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метилоктагидро-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-1-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 470,2.
1-39	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(7-метил-2,7-	ЖХМС [M+1]: 470,4.

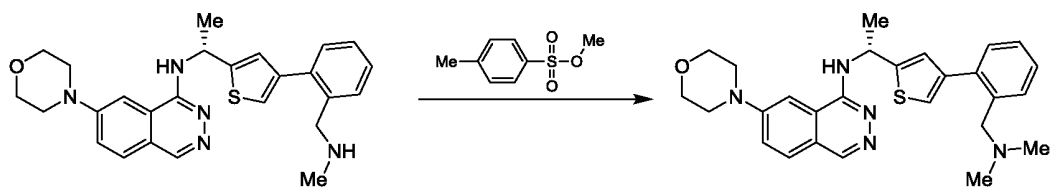
	дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)фталазин-1-амин	
1-40	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(2-метил-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 467,2.
1-41	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(2,6-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 473,0.
1-42	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1-метилоктагидро-1,6-нафтиридин-6(2<i>H</i>)-ил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 485,2.
1-43	 7-(3-(фторметил)-4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 462,1.

	(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	
1-44	 7-(2,8-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 481,2.
1-45	 (<i>R</i>)-7-(3,4,6,7,8,9-гексагидробензо[4,5]имидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 508,2.
1-46	 (<i>R</i>)-7-(3,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 503,2.
1-47	 7-(8-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-	ЖХМС [M+1]: 535,0.

	((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	
1-48	 (<i>R</i>)-7-(5,6-дигидроимидазо[1,5-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 453,2.
1-49	 7-(3-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 470,2.
1-50	 7-(3-(диметиламино)азепан-1-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 472,2.

ПРИМЕР 2-1

(*R*)-*N*-(1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин

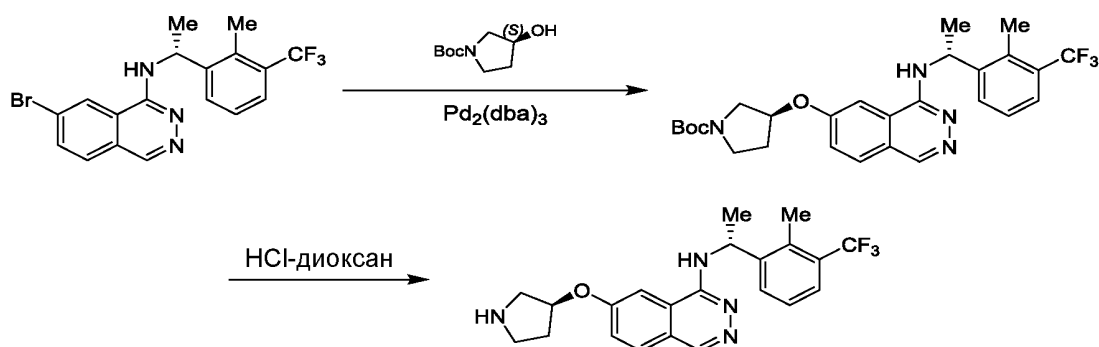


- [0427] В раствор (*R*)-*N*-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амина (15,0 мг, 32,6 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (0,50 мл) добавляли гидроксид калия (2,75 мг, 49,0 мкмоль, 1,50 экв.) при 15°C и
- 5 перемешивали реакционную смесь при 15°C в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор метил-4-метилбензолсульфоната (7,90 мг, 42,4 мкмоль, 1,3 экв.) в диметилформамиде (0,20 мл). После завершения добавления по каплям нагревали реакционную смесь до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C и в смесь добавляли этилацетат (3,00 мл) и воду (3,00 мл).
- 10 Разделяли слои и объединяли органические фазы, дважды промывали водой (3,00 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.)) - АСN]; В%: 32% - 62%, 10 мин) с получением (*R*)-*N*-(1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-
- 15 амина (1,61 мг, 3,39 мкмоль, выход 10,4%, чистота 99,7%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 474,3.

- [0428] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 5,91 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,48 -
- 20 3,42 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,82 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

ПРИМЕР 2-2

N-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин



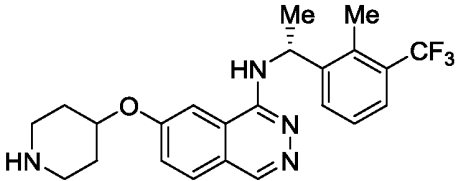
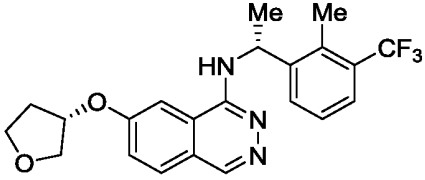
[0429] Стадия А: В раствор (*R*)-7-бром-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фталазин-1-амин (80,0 мг, 195 мкмоль, 1,00 экв.) в толуоле (2,00 мл) добавляли гидрид натрия (15,6 мг, 390 мкмоль, чистота 60,0%, 2,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Затем в
 5 реакционную смесь добавляли *трет*-бутил-(*S*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (110 мг, 585 мкмоль, 3,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (17,9 мг, 19,5 мкмоль, 0,10 экв.) и Tol-BINAP (132 мг, 195 мкмоль, 1,00 экв.) и нагревали смесь до 100°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, выливали в воду (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Концентрировали объединенные органические фазы в вакууме с получением
 10 остатка. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ [вода (0,1% ТФУК) - ACN] с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-фталазин-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (35,0 мг, 44,0 мкмоль, выход 23,0%, чистота 65,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 517,0.

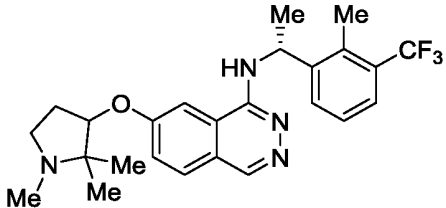
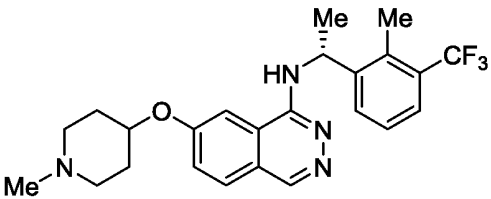
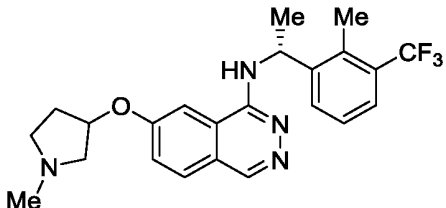
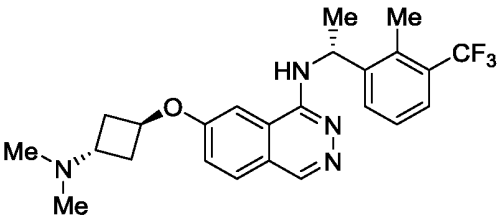
[0430] Стадия В: В раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)-фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (35,0 мг, 44,0 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) по каплям добавляли HCl (4,00 М в диоксане, 11,0 мкл, 1,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК) - ACN]; В%: 25% - 35%)
 20 с получением *N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин (8,01 мг, 18,2 мкмоль, выход 41,0%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,1.

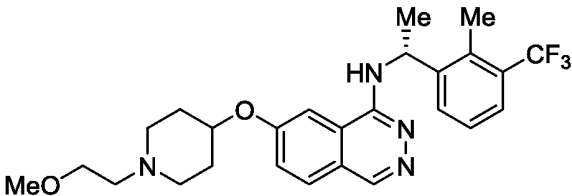
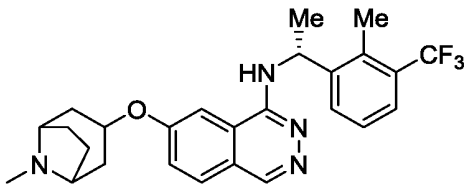
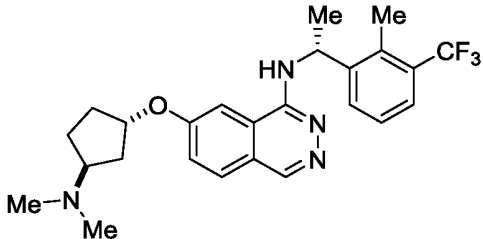
[0431] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,15 (s, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,27 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,67 - 5,57 (m, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

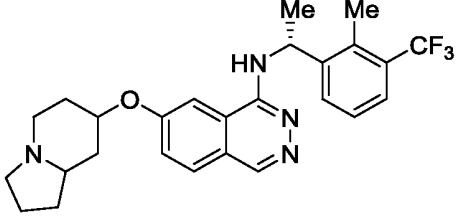
5 [0432] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способам получения, описанным в примере 2-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 2-3 – 2-12, показанные в таблице 2:

Таблица 2

№ пр.	Структура	Спектральные данные
2-3	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперидин-4-илокси)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,28 - 2,11 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,76 (ушир. d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (ушир. d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,62 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,19 - 5,18 (m, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,34 - 2,32 (m, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [$\text{M}+1$]: 431,3.
2-4	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,43 - 5,40 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 3H), 3,96 - 3,93 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 1,69 - 1,67 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [$\text{M}+1$]: 418,2.

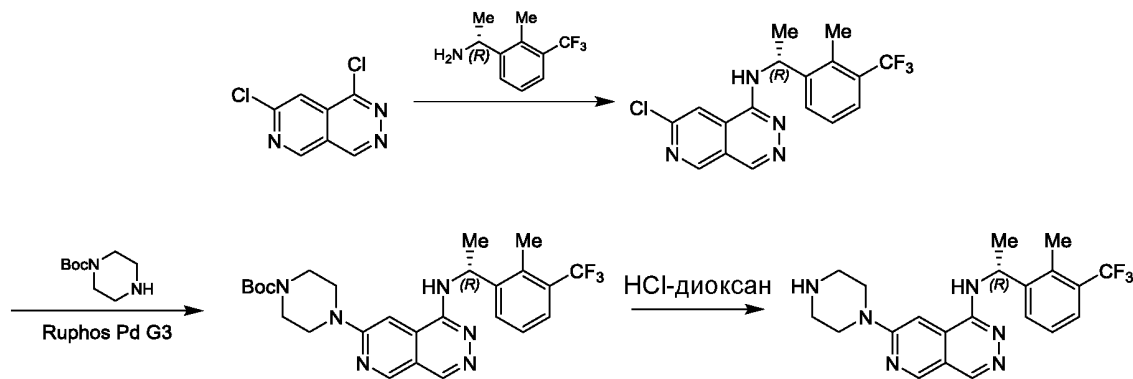
2-5	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1,2,2-триметилпирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 459,1.
2-6	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 445,2.
2-7	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 431,2.
2-8	 7-((<i>транс</i>)-3-(диметил(метил)азиранил)окси)-1-амин	ЖХМС [M+1]: 445,2.

	(диметиламино)циклобутокси)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	
2-9	 (<i>R</i>)-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 489,2.
2-10	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 472,2.
2-11	 7-(((<i>транс</i>)-3-(диметиламино)циклопентил)окси)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 459,1.

2-12	 N-((R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((октагидроиндолизин-7-ил)окси)фталазин-1-амин	ЖХМС [M+1]: 471,1.

ПРИМЕР 3-1

(R)-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин



5 [0433] Стадия А: В раствор 1,7-дихлорпиридо[3,4-*d*]пиридазина (40,0 мг, 200 мкмоль, 1,00 экв.) и (R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (40,6 мг, 200 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляли диизопропилэтиламин (77,5 мг, 600 мкмоль, 105 мкл, 3,00 экв.) и фторид калия (34,8 мг, 600 мкмоль, 14,05 мкл, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 1 часа в атмосфере азота, затем охлаждали до 25°C, выливали в воду (3,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (5,00 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (3,00 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали

10 остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с

15 получением (R)-7-хлор-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-

d]пиридазин-1-амин (30,0 мг, 81,8 мкмоль, выход 40,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 367,2.

[0434] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,76 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0435] Стадия В: В раствор (*R*)-7-хлор-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (18,0 мг, 49,1 мкмоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (13,7 мг, 73,6 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (0,50 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1,00 М, 98,2 мкл, 2,00 экв.) и RuPhos-Pd-G3 (4,10 мг, 4,91 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением

трет-бутил-(*R*)-4-(1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (18,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 517,3.

[0436] Стадия С: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (11,0 мг, 21,3 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли HCl в диоксане (3М, 0,50 мл).

Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК)-ACN]; В%: 10% - 40%) с получением (*R*)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (4,50 мг, 8,48 мкмоль, выход 39,8%, соль трифторуксусной кислоты) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1] = 417,1.

[0437] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,18 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 5,58 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 4H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

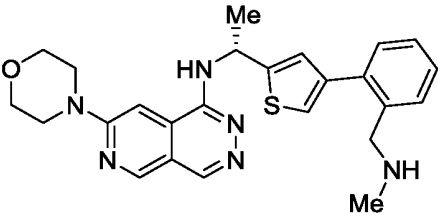
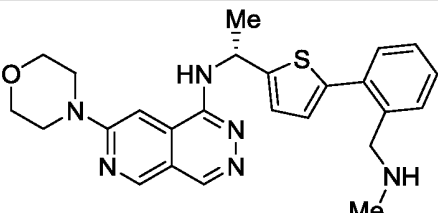
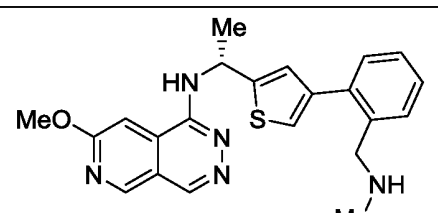
[0438] СФХ: Chiralpak OJ-3 (50 × 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм); подвижная фаза: фаза А CO₂, и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: 50% MeOH (0,05% ДЭА) в

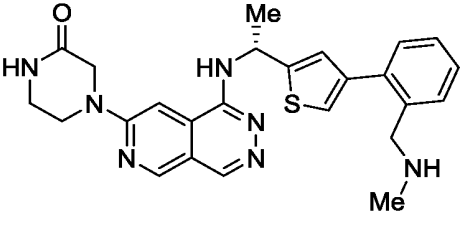
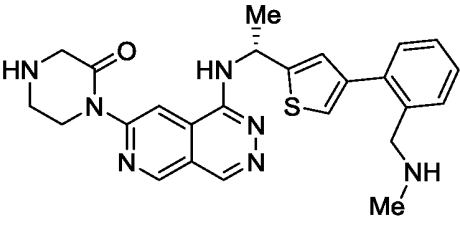
CO₂ от 5% до 40%. Расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

[0439] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способам получения, описанным в примере 3-1, получали следующие соединения формулы (I)

5 согласно примерам 3-2 – 3-6, показанные в таблице 3:

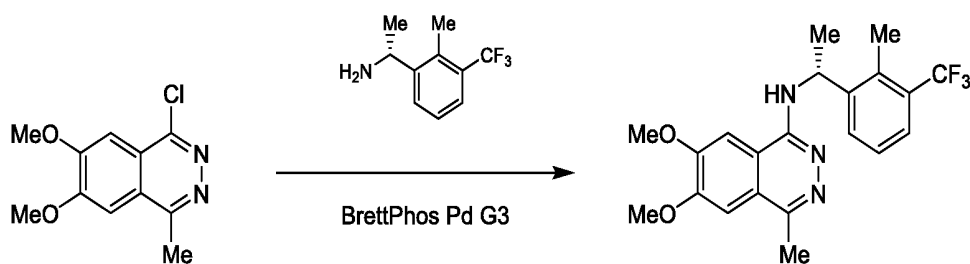
Таблица 3

№ пр.	Структура	Спектральные данные
3-2	 (R)-N-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-α]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,93 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 5,91 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 4H), 3,80 - 3,74 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,83 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 461,3.
3-3	 (R)-N-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-α]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,14 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,20 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,73 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 4H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 461,2.
3-4	 (R)-7-метокси-N-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-α]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,32 – 9,30 (m, 1H), 9,25 – 9,22 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 1H), 5,80 – 5,73 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 2,60 (s,

	ил)этил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-амин	3H), 1,88 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 406,1.
3-5	 (<i>R</i>)-4-(1-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)пиперазин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 5,77 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 474,2.
3-6	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)пиперазин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,43 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 9,19 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 9,07 – 9,05 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 1H), 5,80 – 5,74 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 474,4.

ПРИМЕР 4-1

(*R*)-6,7-диметокси-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин



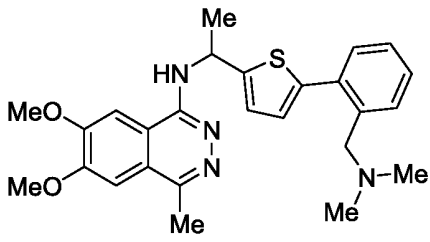
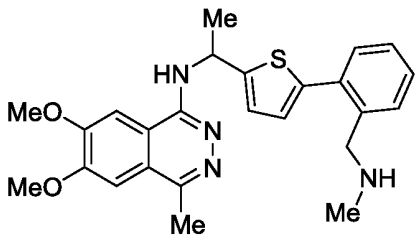
- 5 [0440] 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 1-хлор-6,7-диметокси-4-метилфталазина (100 мг, 419 мкмоль, 1,00 экв.), (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)-этан-1-амин (85,1 мг, 419 мкмоль, 1,00 экв.), BrettPhos Pd G3 (38,0 мг, 41,9 мкмоль,

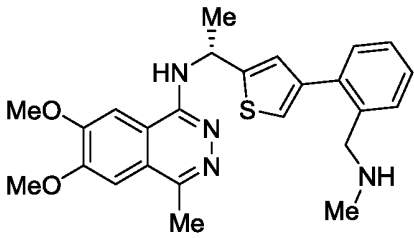
0,10 экв.) и *трет*-бутоксид калия (1,00 М, 1,26 мл, 3,00 экв.) в толуоле (2,00 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота, затем охлаждали до 25°C, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АСN]; В%: 35% - 65%) с получением (*R*)-6,7-диметокси-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)-фенил)этил)фталазин-1-амин (8,24 мг, 20,3 мкмоль, выход 4,84%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 406,2.

[0441] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*₆) δ = 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,73 - 5,64 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0442] Согласно основным принципам общей реакционной схемы IV и способу получения, описанному в примере 4-1, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 4-2 – 4-4, показанные в таблице 4:

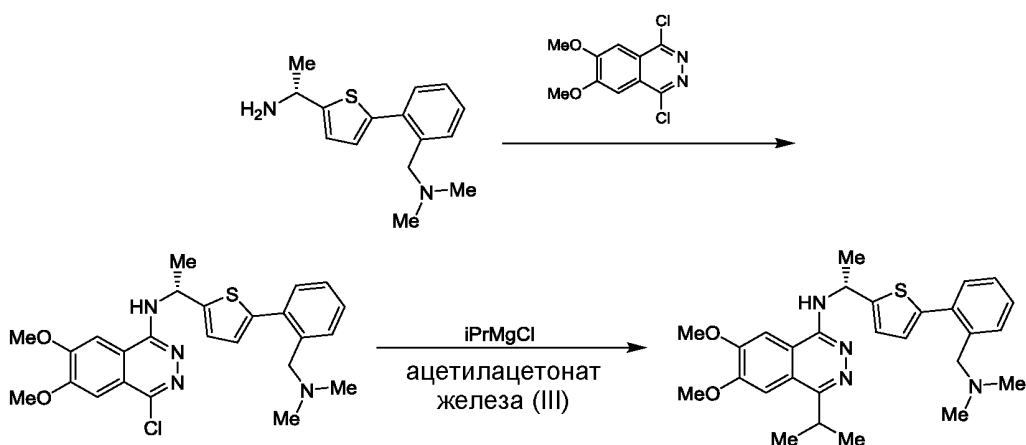
Таблица 4

№ пр.	Структура	Спектральные данные
4-2	 <i>N</i>-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-6,7-диметокси-4-метилфталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,96 - 5,87 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 463,2.
4-3	 6,7-диметокси-4-метил-<i>N</i>-(1-(5-(2-метилфенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,44 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 4,98 - 4,96 (m, 1H), 4,06 (s, 6H),

	((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	3,85 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 449,2.
4-4	 (<i>R</i>)-6,7-диметокси-4-метил-<i>N</i>-(1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) $\delta = 7,74$ (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 5H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 449,2.

ПРИМЕР 5-1

(*R*)-*N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-4-изопропил-6,7-диметоксифталазин-1-амин



[0443] Стадия А: Перемешивали смесь (*R*)-1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этан-1-амин (200 мг, 768 мкмоль, 0,90 экв.), 1,4-дихлор-6,7-диметоксифталазина (221 мг, 853 мкмоль, 1,00 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламина (331 мг, 2,56 ммоль, 446 мкл, 3,00 экв.) и фторида калия (149 мг, 2,56 ммоль, 60,0 мкл, 3,00 экв.) в ДМСО (3,00 мл) при 130°C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, после чего добавляли этилацетат (5,00 мл) и воду (8,00 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (10,0 мл × 2) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением (*R*)-4-хлор-*N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-6,7-диметоксифталазин-1-амин (100 мг, выход 24,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 483,0.

- 5 [0444] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,06 - 5,96 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,84 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

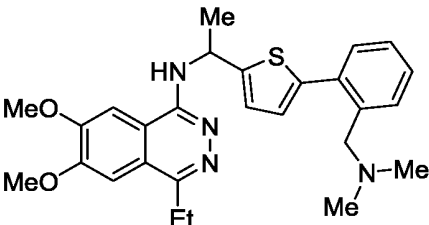
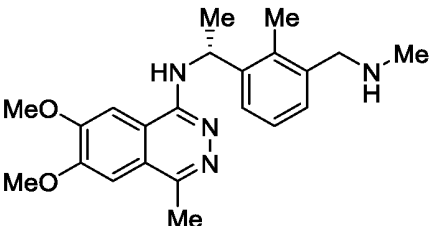
- [0445] Стадия В: В раствор (*R*)-4-хлор-*N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-6,7-диметоксифталазин-1-амин (40,0 мг, 82,8 мкмоль, 1,00 экв.) и ацетилацетоната железа (III) (80,0 мг, 226 мкмоль, 2,74 экв.) в ТГФ (1,00 мл) и 1-метил-2-пирролидиноне (0,01 мл) по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (3,00 М в ТГФ, 600 мкл, 21,7 экв.) при 0°C. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 10 минут. Гасили реакцию, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (5,00 мл), и экстрагировали смесь этилацетатом (1,00 мл $\times$ 3).
- 15 Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2,00 мл $\times$ 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 мм $\times$ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК)-ACN]; В%: 16% - 46%) и лиофилизировали с получением (*R*)-*N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-4-изопропил-6,7-диметоксифталазин-1-амин (10,3 мг, выход 20,4%, чистота 99,0%, соль трифторуксусной кислоты) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 491,3.

- [0446] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,73 - 5,60 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 1,91 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 6H).

- [0447] Условия СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50 $\times$ 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO_2 , и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C;
- 30 противодавление: 100 бар (10 МПа).

[0448] Согласно основным принципам общей реакционной схемы I и способу получения, описанному в примере 5-1, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 5-2 – 5-3, показанные в таблице 5:

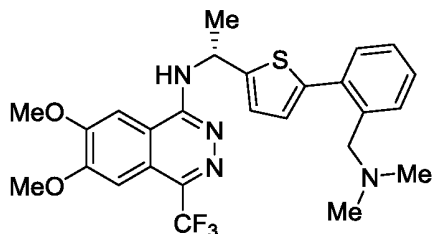
Таблица 5

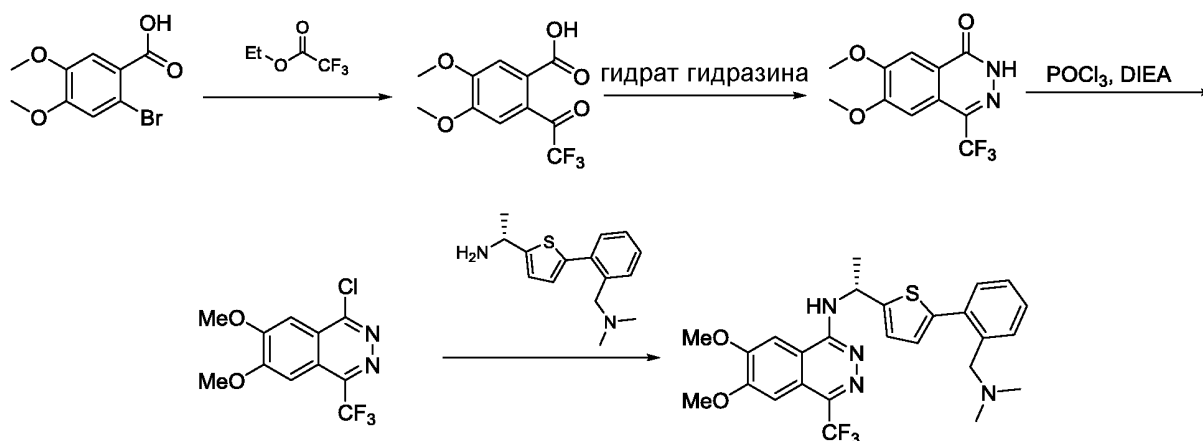
№ пр.	Структура	Спектральные данные
5-2	 <i>N</i>-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-4-этил-6,7-диметоксифталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 5,73 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,39 – 3,34 (m, 3H), 2,75 (s, 6H), 1,90 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,48 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 477,3.
5-3	 (<i>R</i>)-6,7-диметокси-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-((метиламино)метил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,08 (s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,22 - 7,35 (m, 2H), 5,50 - 5,61 (m, 1H), 4,34 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ = 381,2.

5

ПРИМЕР 5-4

(*R*)-*N*-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-6,7-диметокси-4-(трифторметил)фталазин-1-амин





[0449] Стадия А: В раствор 2-бром-4,5-диметоксибензойной кислоты (0,30 г, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли *n*-BuLi (1,60 М, 1,72 мл, 2,40 экв.) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа по каплям добавляли этил-2,2,2-трифторацетат (163 мг, 1,15 ммоль, 159 мкл, 1,00 экв.) при указанной температуре. Перемешивали смесь при -78°C в течение 1 часа, нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением 4,5-диметокси-2-(2,2,2-трифторацетил)бензойной кислоты (0,10 г, выход 30,9%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺ = 279,0.

[0450] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,30 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

[0451] Стадия В: В суспензию 4,5-диметокси-2-(2,2,2-трифторацетил)бензойной кислоты (0,10 г, 359 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (10,0 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (180 мг, 3,59 ммоль, 175 мкл, 10,0 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 6,7-диметокси-4-(трифторметил)фалазин-1(2*H*)-она (80,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺ = 316,1.

[0452] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,70 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

[0453] Стадия С: В раствор 6,7-диметокси-4-(трифторметил)фалазин-1(2*H*)-она (300 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.) в POCl₃ (4,95 г, 32,3 ммоль, 3,00 мл, 29,5 экв.) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (707 мг, 5,47 ммоль, 953 мкл, 5,00 экв.) при 25°C. Перемешивали

смесь при 100°C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Затем разбавляли этилацетатом (10,0 мл) и выливали в ледяную воду (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 1-хлор-6,7-диметокси-4-(трифторметил)фталазина (50,2 мг, 171 мкмоль, выход 15,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺ = 293,0.

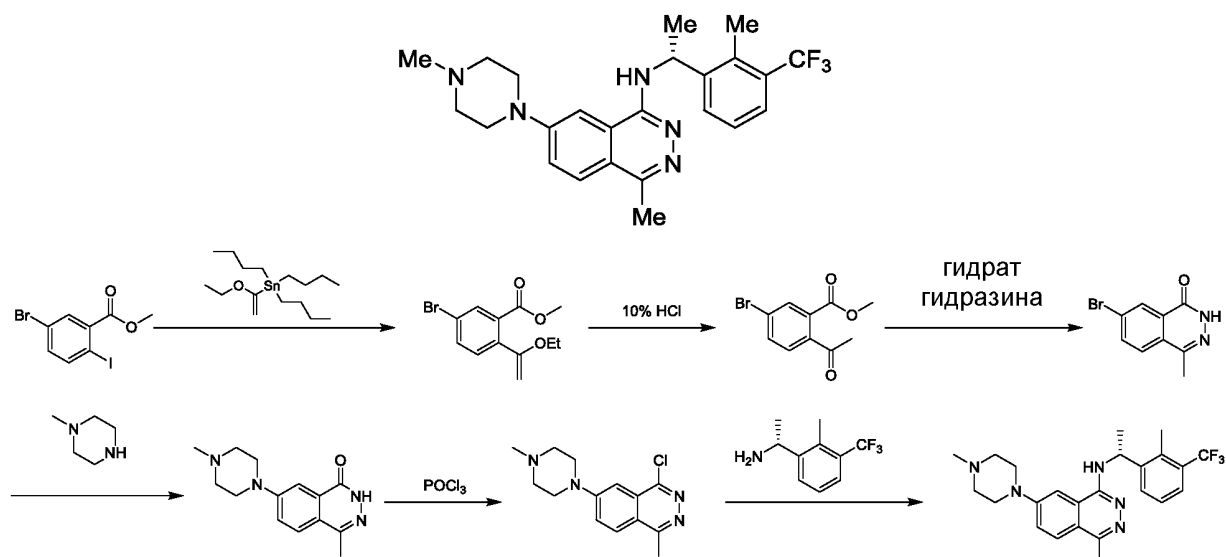
[0454] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (s, 3H).

[0455] Стадия D: В раствор (R)-1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этан-1-амина (50,0 мг, 168 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и 1-хлор-6,7-диметокси-4-(трифторметил)фталазина (49,3 мг, 168 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (87,1 мг, 674 мкмоль, 117 мкл, 4,00 экв.) и фторид калия (2,94 мг, 50,5 мкмоль, 1,18 мкл, 0,30 экв.). После завершения взаимодействия фильтровали реакционную смесь и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)], фаза В: ацетонитрил; В%: 60%-90%) с получением (R)-N-(1-(5-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-6,7-диметокси-4-(трифторметил)фталазин-1-амина (4,51 мг, 8,72 мкмоль, выход 5,18%, чистота 99,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺ = 517,1.

[0456] ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 1,5, 7,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,99 (ушир.s, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,39 (ушир.s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,53 (ушир.s, 2H), 2,25 (ушир.s, 6H), 1,87 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИМЕР 6-1

(R)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазин-1-амин



[0457] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь метил-5-бром-2-йодбензоата (5,00 г, 14,7 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,60 г, 15,4 ммоль, 5,20 мл, 1,05 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (309 мг, 440 мкмоль, 0,03 экв.) в диоксане (50,0 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)бензоата (6,00 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственное на следующей стадии.

[0458] Стадия В: В раствор метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)бензоата (6,00 г, неочищенный) в ТГФ (50,0 мл) добавляли водный раствор хлороводородной кислоты (10%, 25,0 мл). Перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30,0 мл $\times$ 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением метил-2-ацетил-5-бромбензоата (2,50 г, выход 67,0%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0459] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,97 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

[0460] Стадия С: В раствор метил-2-ацетил-5-бромбензоата (1,50 г, 5,83 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30,0 мл) добавляли гидрат гидразина (876 мг, 17,5 ммоль, 851 мкл, 3,00 экв.).

5 Перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 30 минут. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали остаток с этанолом в течение 10 минут с получением суспензии, фильтровали суспензию и собирали осадок с фильтра, и сушили в вакууме с получением 7-бром-4-метилфалазин-1(2H)-она (0,70 г, 2,93 ммоль, выход 50,2%) в виде белого
10 твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 239,0.

[0461] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,57 (ушир.s, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).

[0462] Стадия D: 3 раза дегазировали и продували N_2 смесь 7-бром-4-метилфалазин-1-ола (1,00 г, 4,18 ммоль, 1,00 экв.), 1-метилпиперазина (628 мг, 6,27 ммоль, 696 мкл, 1,50
15 экв.), RuPhos (195 мг, 418 мкмоль, 0,10 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (192 мг, 209 мкмоль, 0,05 экв.) и *t*-BuOK (1M в ТГФ, 8,37 мл, 2,00 экв.) в диоксане (10,0 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2 . Гасили реакцию, добавляя воду (20 мл), а затем экстрагировали смесь EtOAc (10 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические
20 слои солевым раствором (5 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Растирали неочищенный продукт с EtOAc (3 мл) в течение 10 минут с получением 4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фалазин-1(2H)-она (800 мг, 3,10 ммоль, выход 74,0%) в виде желтого твердого
25 вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 259,1.

[0463] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,13 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J =
25 2,8, 9,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

[0464] Стадия E: В раствор 4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фалазин-1(2H)-она (100 мг, 387 мкмоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (1,61 г, 10,5 ммоль, 976 мкл, 27,1 экв.).
30 Перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Растворяли остаток в воде (10,0 мл) и доводили до pH= 9 насыщенным сульфатом натрия, и экстрагировали

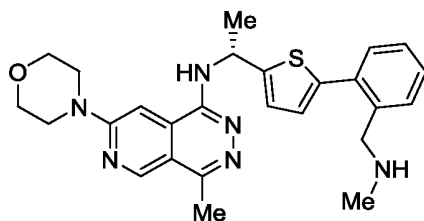
этилацетатом (5,00 мл × 2). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 4-хлор-1-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазина (70,0 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно без очистки. ЖХМС $[M+1]^+$: 277,1.

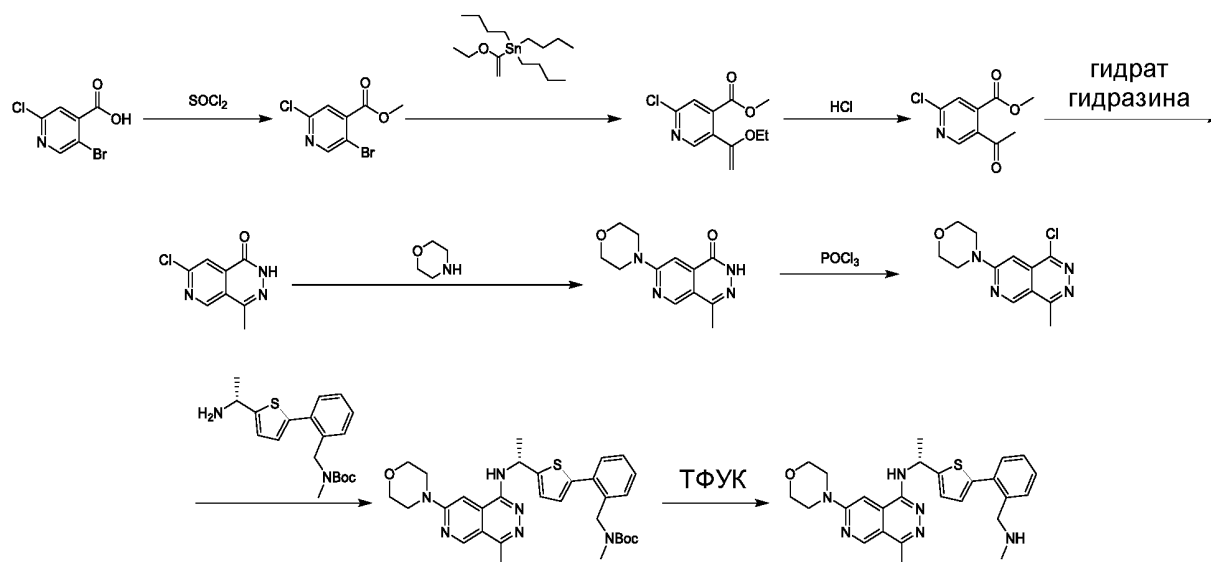
- 5 [0465] Стадия F: В раствор 4-хлор-1-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазина (60,0 мг, 217 мкмоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (48,5 мг, 238 мкмоль, 1,10 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) добавляли фторид цезия (98,8 мг, 650 мкмоль, 24,0 мкл, 3,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (140 мг, 1,08 ммоль, 189 мкл, 5,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов. Затем выливали
- 10 реакционную смесь в воду (1,50 мл) и очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУК)-ACN]; В%: 25%-45%, 10 мин). Дополнительно очищали продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) с получением (*R*)-4-метил-*N*-(1-
- 15 (2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазин-1-амин (17,0 мг, 3,83 мкмоль, выход 17,6%, чистота 99,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 444,1.

- [0466] ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ = 7,91 (d, *J* = 9,50 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,50 Гц, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,00 Гц, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,50 Гц, 1H), 5,75 - 5,70 (m, 1H),
- 20 3,55 (ушир.s, 4H), 2,68 (ушир.t, *J* = 5,00 Гц, 4H), 2,59 - 2,63 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,00 Гц, 3H).

ПРИМЕР 6-2

(*R*)-4-метил-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин





[0467] Стадия А: В раствор 5-бром-2-хлоризоникотиновой кислоты (12,0 г, 50,6 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (100 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (7,25 г, 60,9 ммоль, 4,42 мл, 1,20 экв.), затем нагревали смесь до 75°C и перемешивали в течение 8 часов. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток EtOAc (100 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-бром-2-хлоризоникотината (12,0 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 252,0.

[0468] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

[0469] Стадия В: 3 раза дегазировали и продували N_2 раствор метил-5-бром-2-хлоризоникотината (11,0 г, 43,92 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (16,7 г, 46,1 ммоль, 1,05 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,23 г, 1,76 ммоль, 0,04 экв.) в диоксане (110 мл), а затем грели смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Затем гасили реакцию, добавляя воду (400 мл), после чего экстрагировали смесь EtOAc (150 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-хлор-5-(1-этоксивинил)изоникотината (10,6 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[0470] Стадия С: В раствор метил-2-хлор-5-(1-этоксивинил)изоникотината (10,6 г, 43,9 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли HCl (102 г, 280 ммоль, 100 мл,

- чистота 10%, в воде, 6,38 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Затем гасили реакцию, добавляя NaHCO₃ (300 мл) при 0°C, после чего экстрагировали смесь EtOAc (100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1) с получением метил-5-ацетил-2-хлоризоникотината (4,50 г, 21,1 ммоль, выход 48,0%) в виде белого твердого вещества.
- [0471] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).
- [0472] Стадия D: В раствор метил-5-ацетил-2-хлоризоникотината (1,00 г, 4,68 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (15,0 мл) добавляли гидрат гидразина (703 мг, 14,0 ммоль, 683 мкл, 3,00 экв.), перемешивали смесь при 95°C в течение 30 минут. Затем фильтровали реакцию смесь и концентрировали осадок с фильтра при пониженном давлении с получением остатка 7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1(2*H*)-она (0,85 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 196,1.
- [0473] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).
- [0474] Стадия E: 3 раза дегазировали и продували азотом раствор 7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1(2*H*)-она (750 мг, 3,83 ммоль, 1,00 экв.), морфолина (668 мг, 7,67 ммоль, 675 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (10,0 мл), *t*BuOK (1,00 М в ТГФ, 11,5 мл, 3,00 экв.), RuPhos (179 мг, 383 мкмоль, 0,10 экв.), Pd₂(dba)₃ (176 мг, 192 мкмоль, 0,05 экв.) и перемешивали смесь при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 (250*70 мм, 15 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 10%-40%) с получением 4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1(2*H*)-она (500 мг, 2,03 ммоль, выход 49,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 247,0.
- [0475] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 12,26 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 3,68 - 3,63 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).
- [0476] Стадия F: Перемешивали раствор 4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1(2*H*)-она (500 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.) в POCl₃ (6,23 г, 40,6 ммоль, 3,77 мл, 20,0 экв.), при 110°C в течение 3 часов. Затем концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления POCl₃. Разбавляли остаток H₂O (100 мл), а затем доводили до pH =

8 твердым NaHCO_3 , после чего экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(1-хлор-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил)морфолина (500 мг, неочищенный) в виде желтого
 5 твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 264,9.

[0477] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,13 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

[0478] Стадия G: В смесь 4-(1-хлор-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил)морфолина (50,0 мг, 189 мкмоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)бензил)-(метил)карбамата (65,5 мг, 189 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (2,00
 10 мл) добавляли фторид цезия (57,4 мг, 378 мкмоль, 13,9 мкл, 2,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (48,8 мг, 378 мкмоль, 65,8 мкл, 2,00 экв.) в перчаточном боксе.

Перемешивали смесь при 130°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и в реакционную смесь добавляли воду (30,0 мл), и экстрагировали
 15 этилацетатом (3 $\times$ 20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 $\times$ 25 мм $\times$ 5 мкм, использовали воду (0,04% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3) и ацетонитрил в качестве элюентов. Подвижная фаза А: вода
 20 (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN, подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: 24%-54% В) с получением *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d'*]пиридазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)карбамата (20,0 мг, 34,8 мкмоль, выход 18,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 575,4.

[0479] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,25 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 7,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,86 (ушир.s, 1H), 5,59-5,68 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 2H), 3,92 (ушир.s, 4H),
 25 3,76-3,84 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,80 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,45 (ушир.s, 9H).

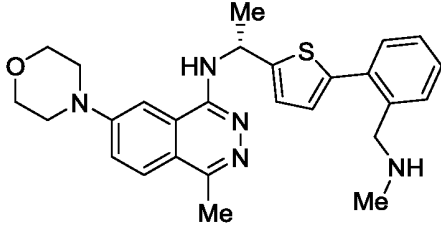
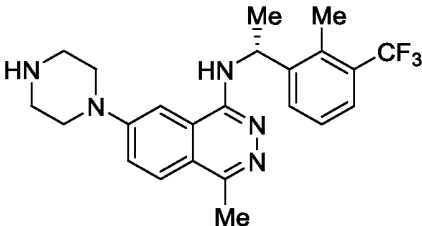
[0480] Стадия H: В смесь *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d'*]пиридазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)карбамата (20,0 мг, 34,8 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли трифторуксусную
 30 кислоту (0,20 мл). После завершения взаимодействия концентрировали смесь и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 $\times$ 25 мм $\times$ 5 мкм,

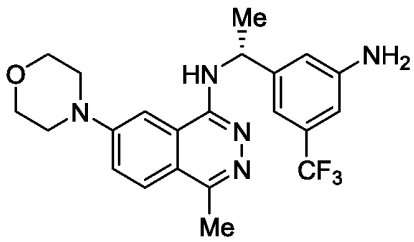
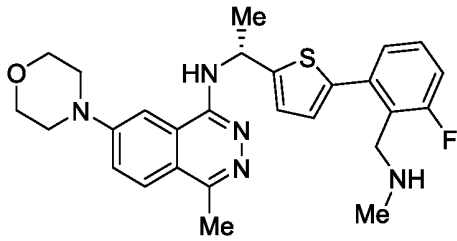
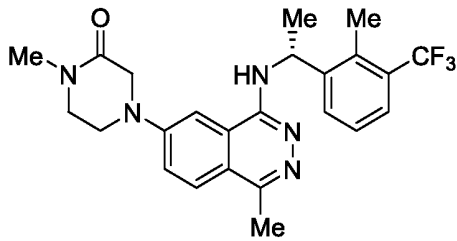
использовали воду (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3) и ацетонитрил в качестве элюентов. Подвижная фаза А: вода (0,04% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: 35%-65% В) с получением (*R*)-4-метил-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)-метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (4 мг, 8,43 мкмоль, выход 24,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 475,3.

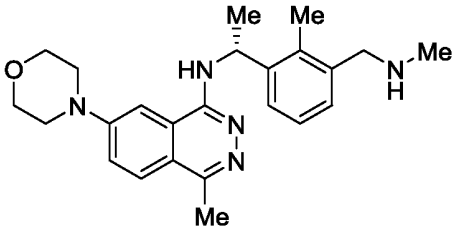
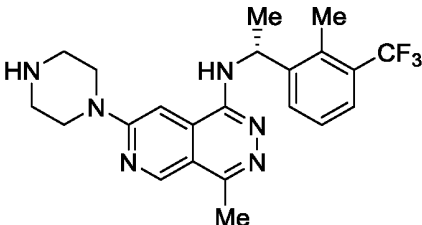
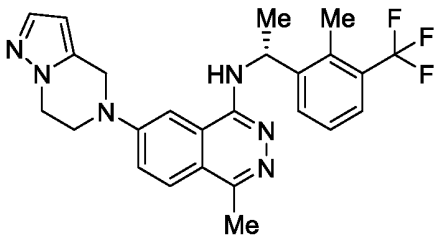
[0481] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,04 (s, 1H), 7,43 (ушир.d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,08 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,83 (ушир.d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,80-3,86 (m, 6H), 3,70-3,77 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

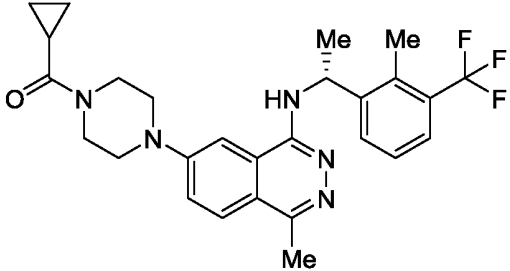
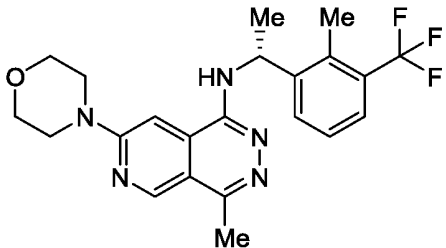
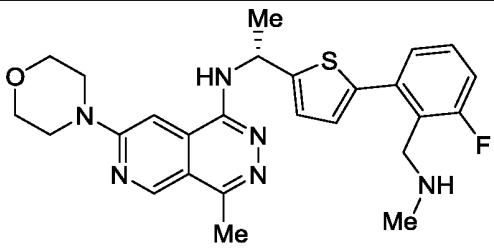
[0482] Согласно основным принципам общих реакционных схем II и IV и способам получения, описанным в примерах 6-1, 6-2, 10-1 и 10-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 6-3 – 6-19, показанные в таблице 6:

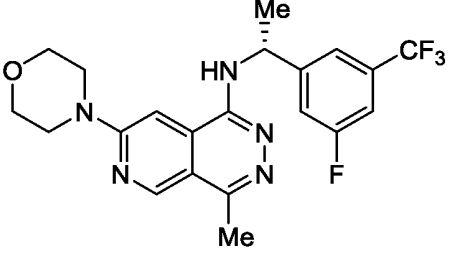
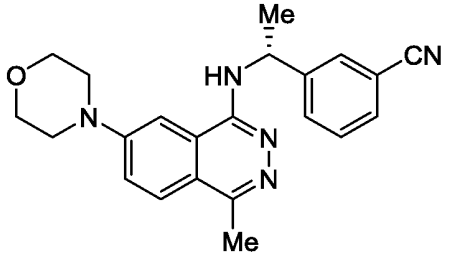
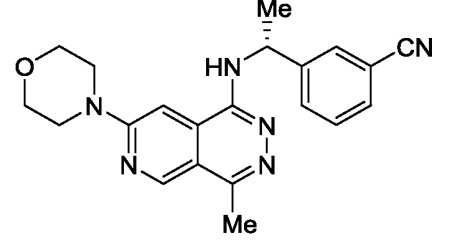
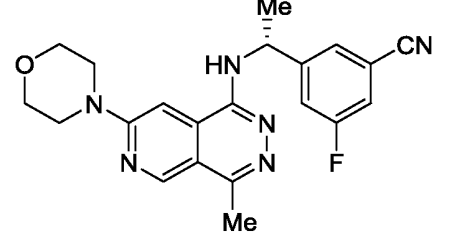
Таблица 6

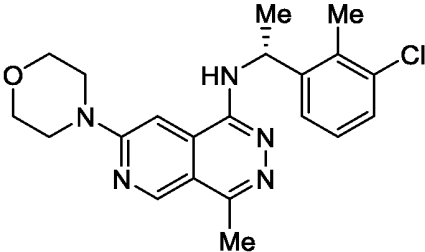
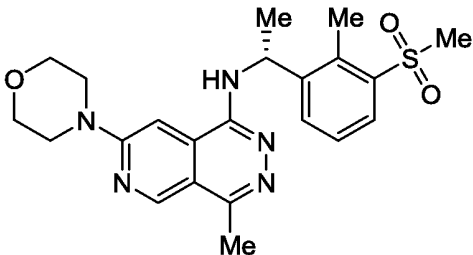
№ пр.	Структура	Спектральные данные
6-3	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 0,8, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,88 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 474,2.
6-4	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,82-7,94 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,70 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 4H), 3,05 - 2,98 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,58 (s,

	ил)фталазин-1-амин	3H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 430,3.
6-5	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,18$ (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,85 (ушир.s, 3H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,38 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,73 (ушир.s, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,78 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 432,2.
6-6	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(5-(3-фтор-2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,93$ (dd, $J = 2,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,89 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 492,0.
6-7	 (<i>R</i>)-1-метил-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta 8,40$ (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,87-7,97 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 5,74 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14-4,25 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС $[M+1]^+$: 458,2.

6-8	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-((метиламино)метил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ = 8,17 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 6,5, 1,0 Гц, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 5,55 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 1H), 3,86 - 3,93 (m, 4H), 3,64 - 3,72 (m, 4H), 2,78 (d, J = 4,5 Гц, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$ = 406,1.
6-9	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,30 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,51 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 4H), 3,40-3,46 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 431,3.
6-10	 (<i>R</i>)-7-(6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,54 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 467,2.

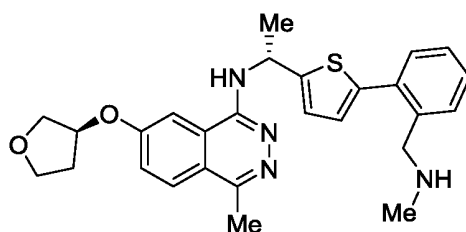
6-11	 (<i>R</i>)-циклопропил(4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 5,52 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,05 (ушир.s, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 4H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 498,2.
6-12	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,00 (s, 1H), 7,67 (ушир.d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (ушир.d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (ушир.t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,67 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 4H), 3,80 - 3,71 (m, 4H), 2,63 - 2,58 (m, 6H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 432,2.
6-13	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(5-(3-фтор-2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,03 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,85 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 6H), 3,76 - 3,72 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,79 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 493,2.

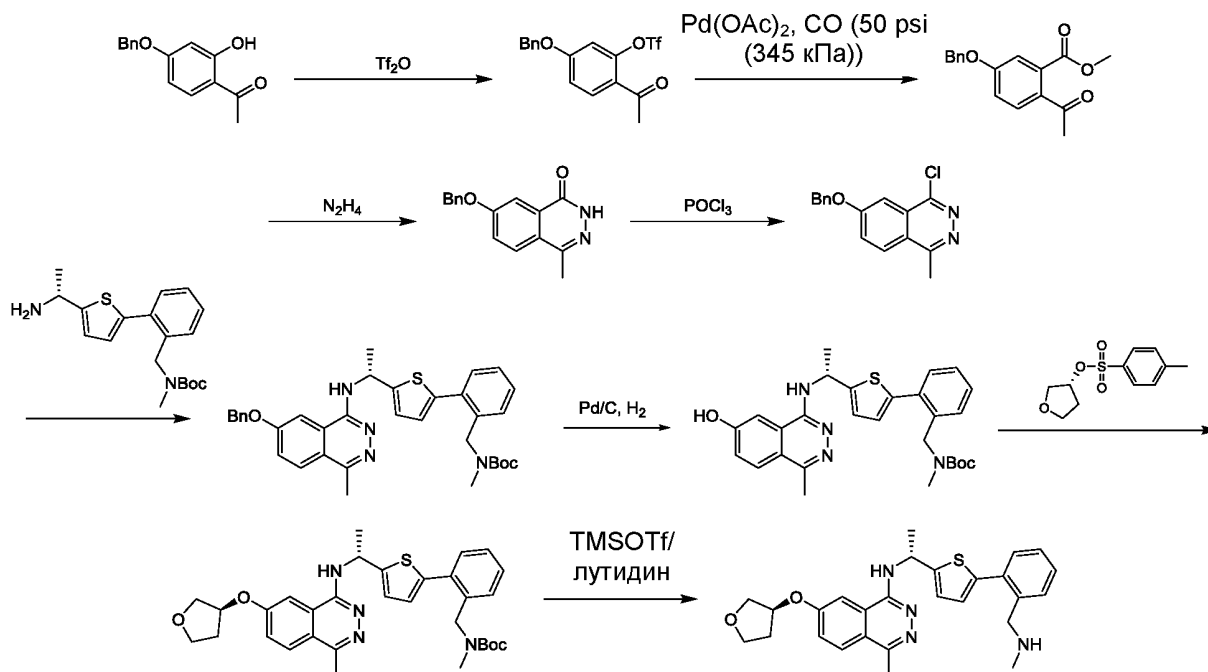
6-14	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,03 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 5,48 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,75-3,66 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 436,3.
6-15	 (<i>R</i>)-3-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (ушир. d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 5,29 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 4H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 374,2.
6-16	 (<i>R</i>)-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 9,25 (s, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 5,26 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 3H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ХЖМС [M+1] ⁺ : 375,1.
6-17		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,01 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,51 (dt, <i>J</i> = 9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H),

	(<i>R</i>)-3-фтор-5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	7,29 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 5,39 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,81-3,86 (m, 4H), 3,74-3,79 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 393,2.
6-18	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-хлор-2-метилфенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,23$ (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,43 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 4H), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 398,2.
6-19	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(метилсульфонил)фенил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9,01$ (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 12,4, 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 5,71-5,61 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 4H), 3,76-3,67 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 442,1.

ПРИМЕР 7-1

4-метил-*N*-((*R*)-1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фалазин-1-амин





[0483] Стадия А: В смесь 1-(4-(бензилокси)-2-гидроксифенил)этан-1-она (5,00 г, 20,6 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (4,90 г, 61,9 ммоль, 5,00 мл, 3,00 экв.) в ДХМ (100 мл) медленно по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (11,7 г, 41,3 ммоль, 6,81 мл, 2,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Затем перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу ДХМ (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением 2-ацетил-5-(бензилокси)фенил-трифторметансульфоната (7,40 г, 17,8 ммоль, выход 86,2%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 374,8.

[0484] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 5H), 7,03 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

[0485] Стадия В: В смесь 2-ацетил-5-(бензилокси)фенил-трифторметансульфоната (13,0 г, 34,7 ммоль, 1,00 экв.) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (1,93 г, 3,47 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (100 мл) и метаноле (10,0 мл) за один раз добавляли триэтиламин (17,6 г, 174 ммоль, 24,2 мл, 5,00 экв.) и ацетат палладия (II) (780 мг, 3,47 ммоль, 0,10 экв.) при

20°C в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 80°C, перемешивали в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода (50 psi (345 кПа)). Затем охлаждали смесь до 15°C и концентрировали при пониженном давлении при 40°C с получением остатка. Выливали остаток в воду (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4/1) с получением метил-2-ацетил-5-(бензилокси)бензоата (5,60 г, 16,9 ммоль, выход 48,8%, чистота 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 285,0.

[0486] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 5H), 7,26 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

[0487] Стадия C: В раствор метил-2-ацетил-5-(бензилокси)бензоата (4,60 г, 16,2 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (50,0 мл) медленно по каплям добавляли гидрат гидразина (2,48 г, 48,5 ммоль, 2,41 мл, чистота 98%, 3,00 экв.) при 25°C, затем перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до 15°C и выливали в смесь лед-вода (масс./масс. = 1/1) (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут с получением суспензии. Фильтровали полученную суспензию и собирали осадок с фильтра и сушили при пониженном давлении с получением 7-(бензилокси)-4-метилфалазин-1(2H)-она (4,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 267,0.

[0488] Стадия D: К оксихлориду фосфора (14,2 г, 92,6 ммоль, 8,60 мл, 28,7 экв.) по частям добавляли 7-(бензилокси)-4-метилфалазин-1(2H)-он (860 мг, 3,23 ммоль, 1,00 экв.) при 25°C, затем перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Медленно выливали остаток в ледяную воду (50,0 мл) и доводили до pH = 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50,0 мл), и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(бензилокси)-4-хлор-1-метилфалазина (740 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 284,9.

- [0489] Стадия E: В раствор 6-(бензилокси)-4-хлор-1-метилфталазина (120 мг, 421 мкмоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(R)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (102 мг, 295 мкмоль, 0,70 экв.) в диметилсульфоксиде (1,00 мл) добавляли фторид цезия (192 мг, 1,26 ммоль, 46,6 мкл, 3,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 130°C в течение 16 часов и разбавляли смесь этилацетатом (30,0 мл). Промывали объединенные органические фракции солевым раствором (3 × 8 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на колонке с 12 г силикагеля, элюируя смесью петролейный эфир / этилацетат = 0-100%, с получением *трет*-бутил-(R)-(2-(5-(1-((7-(бензилокси)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (60,0 мг, 44,2 мкмоль, выход 10,5%, чистота 43,8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 595,3.
- [0490] Стадия F: В раствор *трет*-бутил-(R)-(2-(5-(1-((7-(бензилокси)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (60,0 мг, 100 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (3,00 мл) добавляли Pd/C (10,7 мг, 10,1 мкмоль, чистота 10%, 0,10 экв.). Затем перемешивали смесь при 30°C в течение 3 часов. Затем фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре метанолом (5,00 мл) и дихлорметаном (10,0 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 мм × 4 мкм; подвижная фаза: фаза A: [вода (0,1% ТФУК)], фаза B: ацетонитрил, B%: 42%-62%) с получением *трет*-бутил-(R)-(2-(5-(1-((7-гидрокси-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)-(метил)карбамата (15,0 мг, 29,7 мкмоль, выход 29,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 505,3.
- [0491] Стадия G: В раствор *трет*-бутил-(R)-(2-(5-(1-((7-гидрокси-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (13,0 мг, 25,8 мкмоль, 1,00 экв.) и (R)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфоната (9,16 мг, 30,9 мкмоль, 1,20 экв.) в ДМФА (0,10 мл) добавляли фторид цезия (15,0 мг, 98,8 мкмоль, 3,64 мкл, 3,83 экв.). Перемешивали смесь при 90°C в течение 2 часов, затем выливали в воду (5,00 мл) и фильтровали. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (10 мл × 2) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка *трет*-бутил-

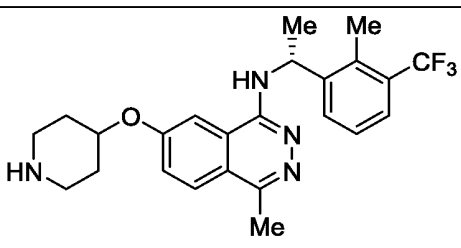
метил(2-(5-((*R*)-1-((4-метил-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)-карбамата (14,8 мг, 25,8 мкмоль, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $[M+1]^+$: 575,3.

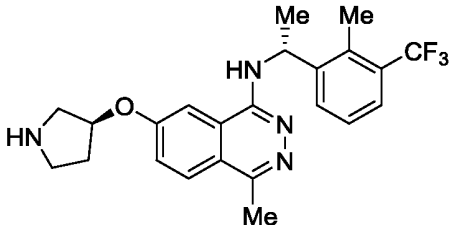
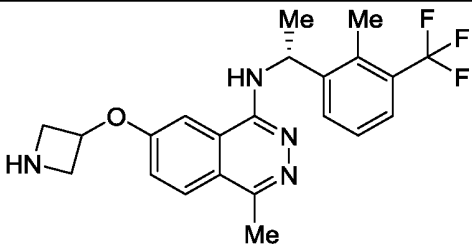
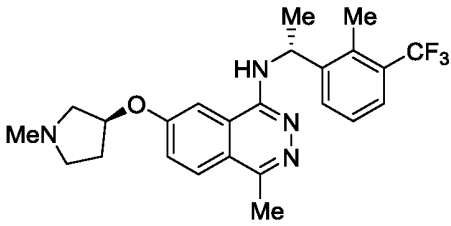
- 5 [0492] Стадия Н: В раствор *трет*-бутил-метил(2-(5-((*R*)-1-((4-метил-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)карбамата (10,0 мг, 17,4 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (0,50 мл) добавляли 2,6-лутидин (18,6 мг, 173 мкмоль, 20,3 мкл, 10,0 экв.), затем в смесь добавляли TMSOTf (19,3 мг, 87,0 мкмоль, 15,7 мкл, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа, затем выпаривали растворитель в атмосфере азота. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)], фаза В: ацетонитрил; В%: 36%-66%) с получением 4-метил-*N*-((*R*)-1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин (2,20 мг, 4,64 мкмоль, выход 26,6%) в виде
- 10
- 15 белого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 475,2.

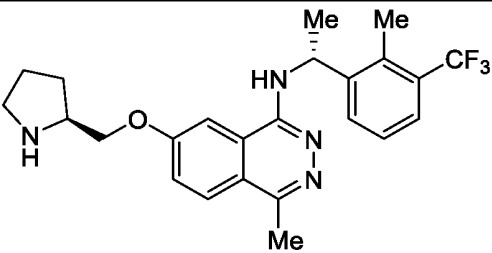
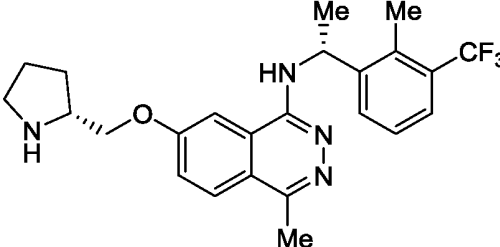
[0493] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,52 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,90 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,30 (ушир.s, 1H), 3,88-4,09 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,29-2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (ушир.dd, J = 5,6, 12,0 Гц, 1H), 1,81 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

- 20 [0494] Согласно основным принципам общей реакционной схемы VI и способу получения, описанному в примере 7-1, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 7-2 – 7-7, показанные в таблице 7.

Таблица 7

№ пр.	Структура	Спектральные данные
7-2	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,35 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,18 (ушир.d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,70 (ушир.d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (ушир.t, J = 8,4 Гц, 1H), 5,57 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,17 (ушир.s, 1H), 3,47 (ушир.d, J =

	(пиперидин-4-илокси)фталазин-1-амин	9,2 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,33 (ушир.s, 2H), 2,22 (ушир.s, 2H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 445,2.
7-3	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-пирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,44 - 8,22$ (m, 2H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 7,53 (ушир.d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (ушир.t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,73 (ушир.s, 1H), 5,57 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,62 - 2,41 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 431,3.
7-4	 (<i>R</i>)-7-(азетидин-3-илокси)-4-метил-<i>N</i>-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,71 - 5,65 (m, 1H), 5,56 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 417,2.
7-5	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,40$ (ушир.d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,30 (ушир.s, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,56 (ушир.d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,30 (ушир.t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,79 - 5,67 (m, 1H), 5,59 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,36 - 3,89 (m, 2H), 3,72 - 3,45 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 3H), 2,61 - 2,37 (m, 1H), 1,74 (ушир.d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС

		[M+1] ⁺ : 445,2.
7-6	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-пирролидин-2-ил)метокси)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,73 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,13 (dd, <i>J</i> = 7,2, 9,2 Гц, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 445,2.
7-7	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>R</i>)-пирролидин-2-ил)метокси)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,40 - 8,38 (m, 2H), 7,91 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (ушир.d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (ушир.t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,76 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 1H), 4,23 (dq, <i>J</i> = 3,2, 8,0 Гц, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (dtd, <i>J</i> = 4,8, 7,6, 12,8 Гц, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 445,2.

[0495] Согласно основным принципам общей реакционной схемы IV и способу получения, описанному в примере 8-3 (ниже), можно получать следующие соединения формулы (I) согласно примеру 8-1 и примеру 8-2, показанные в таблице 8:

5 ПРИМЕР 8-1
(*R*)-4,7-диметил-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин

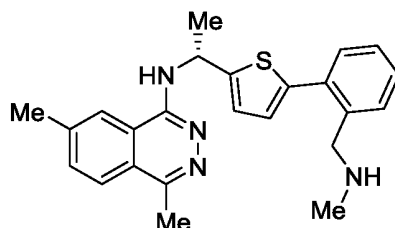
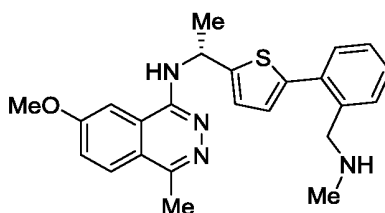


Таблица 8

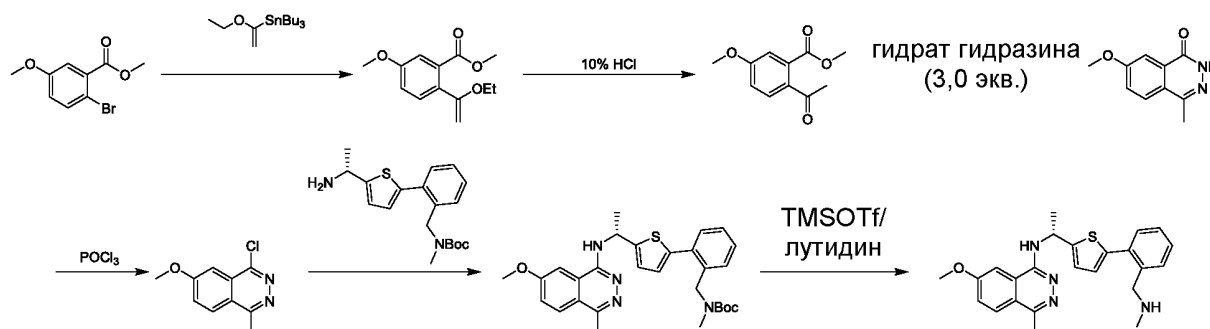
№ пр.	Структура	Спектральные данные
8-2	(<i>R</i>)-7-этил-4-метил-<i>N</i>-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,90 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,92 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,81 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 417,2

ПРИМЕР 8-3



5

(*R*)-7-метокси-4-метил-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)фталазин-1-амин



[0496] Стадия А: В раствор метил-2-бром-5-метоксибензоата (3,00 г, 12,2 ммоль, 1,00 экв.)

и трибутил(1-этоксивинил)станнана (4,64 г, 12,9 ммоль, 4,34 мл, 1,05 экв.) в диоксане

10

(30,0 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (258 мг, 367 мкмоль, 0,03 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Затем выливали реакционную смесь в воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл $\times$ 2). Промывали органический слой соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Использовали смесь непосредственно без дополнительной очистки с получением метил-2-(1-этоксивинил)-5-метоксибензоата (2,80 г, 11,9 ммоль, выход 96,8%, предположительная чистота 100%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 237,1.

[0497] Стадия В: Перемешивали смесь метил-2-(1-этоксивинил)-5-метоксибензоата (2,50 г, 10,6 ммоль, 1,00 экв.) и 10% водной хлороводородной кислоты (386 мг, 10,6 ммоль, 378 мкл, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) при 20°C в течение 1 часа. Затем выливали реакционную смесь в воду (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (25,0 мл $\times$ 3). Промывали органический слой соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (0~20% этилацетат / петролейный эфир) с получением метил-2-ацетил-5-метоксибензоата (1,40 г, 5,72 ммоль, выход 54,1%, чистота 85,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 209,0.

[0498] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 2,51 (s, 3H), 3,86 (d, J = 10,0 Гц, 6H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 7,70 - 7,79 (m, 1H).

[0499] Стадия С: В раствор метил-2-ацетил-5-метоксибензоата (1,30 г, 6,24 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (15,0 мл) добавляли гидрат гидразина (938 мг, 18,7 ммоль, 910 мкл, чистота 98%, 3,00 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем выливали реакционную смесь в воду (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл $\times$ 2). Промывали органический слой соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки с получением 7-метокси-4-метилфалазин-1(2H)-она (1,10 г, 5,74 ммоль, выход 91,9%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 191,0.

[0500] Стадия D: Перемешивали смесь 7-метокси-4-метилфалазин-1(2H)-она (0,90 г, 4,73 ммоль, 1,00 экв.) и оксихлорида фосфора (15,2 г, 99,4 ммоль, 9,23 мл, 21,0 экв.) при 115°C в течение 18 часов. Затем выливали смесь в воду (25,0 мл). Добавляли насыщенный

раствор карбоната натрия до pH = 9. Экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 25,0 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (насыщенный, 20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, дихлорметан:метилловый спирт = 10:1) с получением 4-хлор-6-метокси-1-метилфалазина (240 мг, 1,14 ммоль, выход 24,0%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 209,0.

[0501] Стадия Е: Перемешивали смесь *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (49,3 мг, 142 мкмоль, 0,99 экв.), 4-хлор-6-метокси-1-метилфалазина (30,0 мг, 144 мкмоль, 1,00 экв.) и фторида цезия (66,0 мг, 435 мкмоль, 16,0 мкл, 3,02 экв.) в диметилсульфоксиде (1,00 мл) при 130°C в течение 18 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (5,00 мл), промывали солевым раствором (3,00 × 5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: [вода (0,1% ТФУК)], фаза В: ацетонитрил; В%: 38%-68%) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-((7-метокси-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)-(метил)карбамата (10,0 мг, 18,7 мкмоль, выход 13,0%, чистота 96,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 519,2.

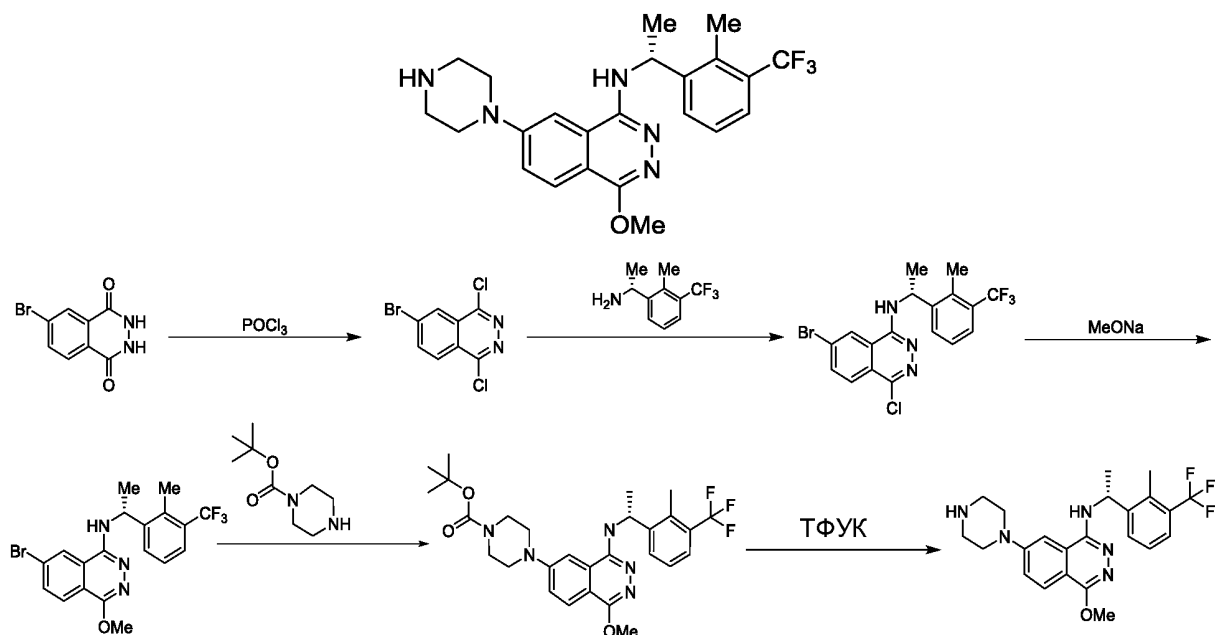
[0502] Стадия F: В смесь *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-((7-метокси-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (8,00 мг, 15,4 мкмоль, 1,00 экв.) и 2,6-лутидина (16,5 мг, 154 мкмоль, 18,0 мкл, 10,0 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли TMSOTf (24,0 мг, 108 мкмоль, 19,5 мкл, 7,00 экв.), затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота. В смесь добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,10 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)], фаза В: ацетонитрил; В%: 38%-68%) с получением (*R*)-7-метокси-4-метил-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)-тиофен-2-ил)этил)фалазин-1-амин (3,00 мг, 7,10 мкмоль, выход 46,0%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 419,2.

[0503] ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ = 8,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,10

(d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,85 - 5,96 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 9-1

(*R*)-4-метокси-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин

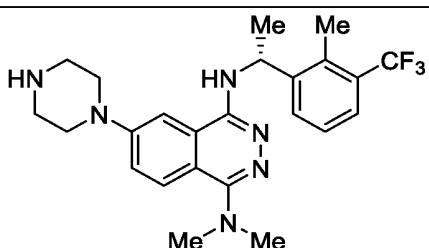


[0504] Стадия А: В раствор 6-бром-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (3,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (40,0 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (4,02 г, 31,1 ммоль, 5,42 мл, 2,50 экв.) при 25°C. Затем перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 12 часов. Охлаждали смесь до 25°C и концентрировали в вакууме для удаления основной части оксихлорида фосфора и получали остаток. Выливали остаток в ледяную воду (100 мл) и доводили полученный водный раствор до pH = 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем экстрагировали дихлорметаном (50,0 мл × 2). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-1,4-дихлорфталазина (1,20 г, 4,32 ммоль, неочищенный) в виде желтого твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХМС $[M+3]^+$: 279,0.

- [0505] Стадия В: В смесь 6-бром-1,4-дихлорфалазина (500 мг, 1,80 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (365 мг, 1,80 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (10,0 мл) добавляли фторид калия (313 мг, 5,40 ммоль, 126 мкл, 3,00 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламин (465 мг, 3,60 ммоль, 627 мкл, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Затем
- 5 перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 3 часов. После этого охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (20,0 мл), промывали соевым раствором (5,00 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (*R*)-7-бром-4-хлор-*N*-(1-(2-метил-
- 10 3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амина (360 мг, 769 мкмоль, выход 42,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 446,1.
- [0506] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,15 - 8,01 (m, 2H), 7,99 - 7,79 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,91 - 5,77 (m, 1H), 5,45 (ушир. d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).
- 15 [0507] Стадия С: В смесь (*R*)-7-бром-4-хлор-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фалазин-1-амина (330 мг, 742 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) добавляли метоксид натрия (200 мг, 3,71 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 110°C в микроволновом реакторе. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением
- 20 остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1) с получением (*R*)-7-бром-4-метокси-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)-этил)фалазин-1-амина (281 мг, 638 мкмоль, выход 86,0%) в виде белого твердого вещества.
- [0508] Стадия D: В раствор (*R*)-7-бром-4-метокси-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)-
- 25 этил)фалазин-1-амина (240 мг, 545 мкмоль, 4,00 экв.) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (25,4 мг, 136 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) за один раз добавляли RuPhos Pd G3 (5,70 мг, 6,81 мкмоль, 0,05 экв.) и карбонат цезия (178 мг, 545 мкмоль, 4,00 экв.) при 20°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 110°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Фильтровали суспензию через
- 30 подложку с целитом и промывали осадок на фильтре этилацетатом (30,0 мл). Концентрировали объединенные фильтраты с получением остатка. Очищали остаток

- путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 мм × 4 мкм, подвижная фаза А: вода (0,1% ТФУК), подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: 49%~69% В) с получением *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метокси-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-амино)фалазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 128 мкмоль, выход 94,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 546,3.
- [0509] Стадия Е: В смесь *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метокси-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 91,6 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,20 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 100 × 21,2 мм × 4 мкм, использовали ТФУК в воде и ацетонитрил в качестве элюентов. Подвижная фаза А: вода (0,1% ТФУК), подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: 14%~44% В) с получением (*R*)-4-метокси-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фалазин-1-амин (35,0 мг, 78,6 мкмоль, выход 85,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 446,2.
- [0510] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,18 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,64-7,77 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 1H), 5,42 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,75-3,86 (m, 4H), 3,38-3,47 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).
- [0511] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примере 9-1, получали следующее соединение формулы (I) согласно примеру 9-2, показанное в таблице 9:

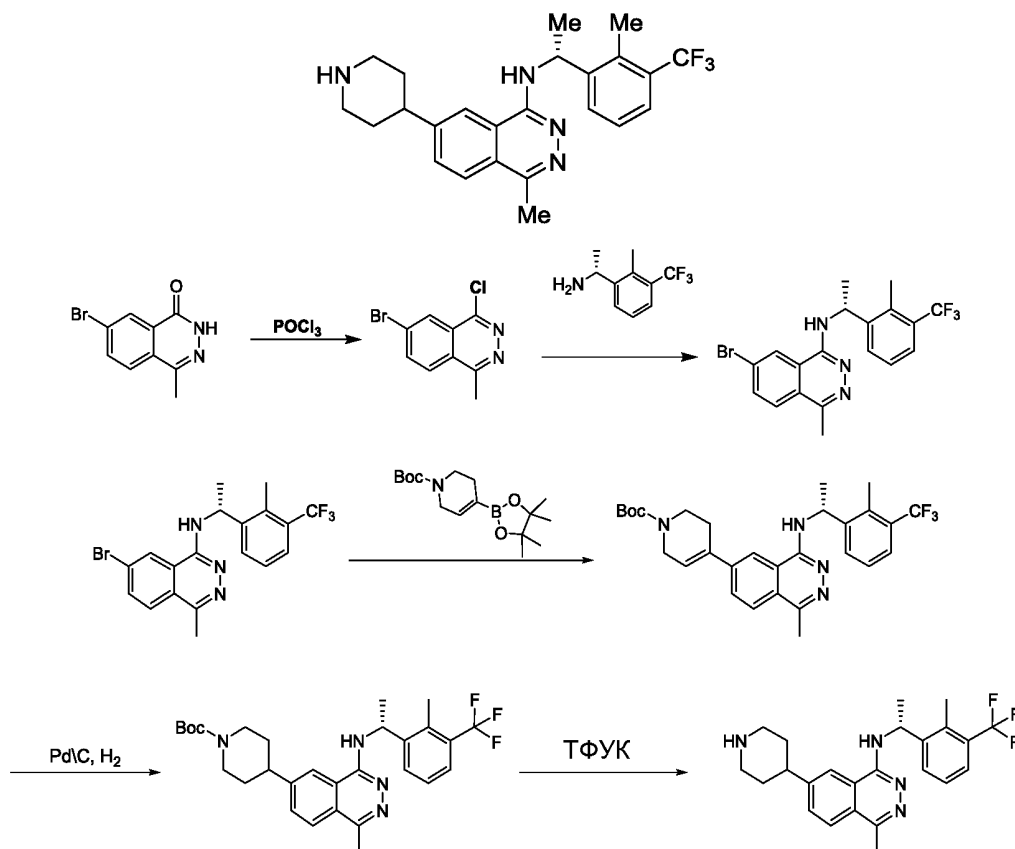
Таблица 9

№ пр.	Структура	Спектральные данные
9-2	 (<i>R</i>)-<i>N</i>¹,<i>N</i>¹-диметил-<i>N</i>⁴-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-6-	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,26 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,81 (ушир.s, 1H), 7,67 (ушир.d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,52 (ушир.d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,32 (m, 1H), 5,43 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,92 (ушир.s, 4H), 3,44-3,48 (m, 4H), 3,23 (ушир.s, 6H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (ушир.d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 459,2

	(пиперазин-1-ил)фталазин-1,4- диамин	

ПРИМЕР 10-1

(*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперидин-4-ил)фталазин-1-амин



[0512] Стадия А: Перемешивали смесь 7-бром-4-метилфталазин-1(2*H*)-она (4 г, 16,73 ммоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (75,54 г, 492,66 ммоль, 45,78 мл, 29,44 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 , затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 часов. Охлаждали смесь до 20°C и концентрировали при пониженном давлении. Медленно выливали остаток в воду и нейтрализовали нас. NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$. Затем в смесь добавляли этилацетат (100 мл) и перемешивали в течение 30 минут при 25°C. Фильтровали смесь и собирали осадок с фильтра. Очищали остаток на колонке с силикагелем (0-55% петролейный эфир/ EtOAc) с получением 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (2,2 г, 8,54 ммоль, выход 51,06%) в виде желтого твердого вещества.

[0513] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,29-8,34 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 3H).

[0514] Стадия В: В смесь 6-бром-4-хлор-1-метилфалазина (0,6 г, 2,32 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (472 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (4 мл) за один раз добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (602 мг, 2,33 ммоль, 810 мкл, 2,00 экв.) и CsF (706 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 130°C в течение 3 часов. После этого охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, в реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (насыщенный, 20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток на пластине для препаративной ТСХ, элюируя смесью 50% EtOAc / петролейный эфир, с получением (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин (0,6 г, 1414 мкмоль, выход 60,70%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0515] Примечание: взаимодействие необходимо проводить в перчаточном боксе в атмосфере N_2 для недопущения попадания влаги. Все реагенты, включая растворитель (ДМСО), необходимо сушить.

[0516] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 5,88 (квинт., $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,12 (ушир. s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[0517] Стадия С: В смесь (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фалазин-1-амин (35,0 мг, 82,5 мкмоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (38,3 мг, 124 мкмоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (3,00 мл) и воде (0,60 мл) за один раз добавляли карбонат натрия (26,2 мг, 247 мкмоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,04 мг, 8,25 мкмоль, 0,10 экв.) при 20°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесь этилацетатом (30,0 мл), промывали водой (10,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта в виде желтого маслянистого вещества. Очищали желтое маслянистое вещество путем

препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 2/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (32,0 мг, 60,8 мкмоль, выход 73,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 527,3.

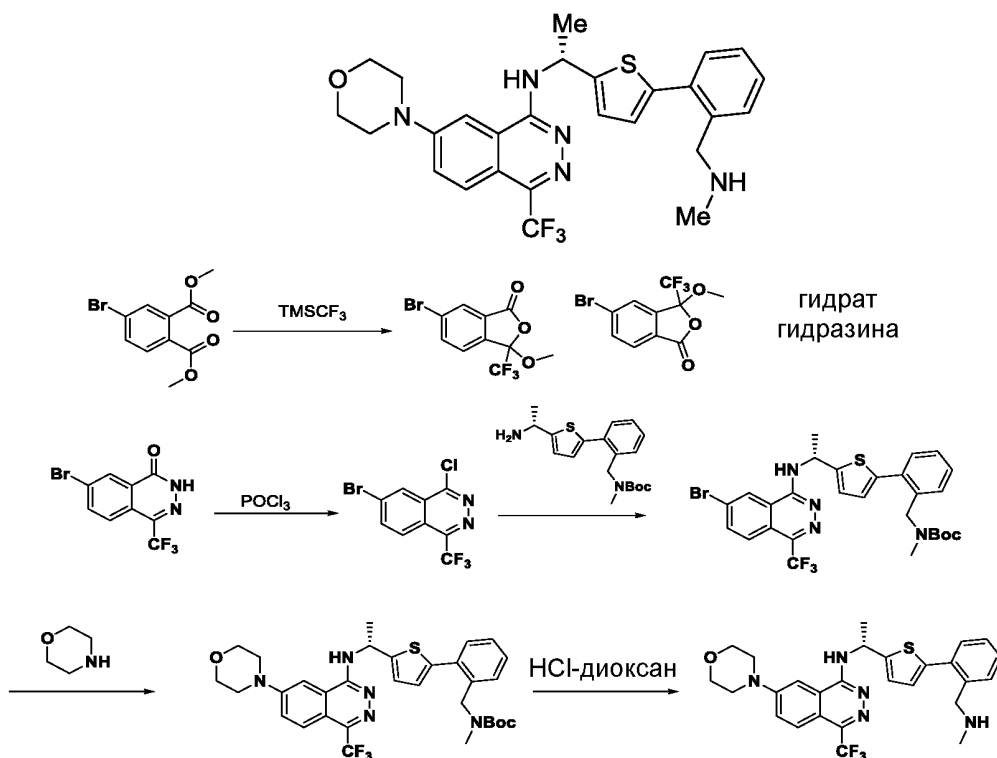
- 5 [0518] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (14,0 мг, 26,6 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (3,00 мл) добавляли Pd/C (3,62 мг, 3,41 мкмоль, чистота 10%, 0,13 экв.) в атмосфере азота. Несколько раз дегазировали суспензию в вакууме и продували водородом. Перемешивали смесь в атмосфере водорода (15,0 psi (103 кПа)) при
10 25°C в течение 2 часов, затем фильтровали через подложку с целитом и промывали осадок на фильтре этилацетатом (30,0 мл). Концентрировали объединенные фильтраты с получением *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (14,0 мг, 26,5 мкмоль, выход 99,6%) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали неочищенный продукт
15 непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+1]⁺: 529,3.

- [0519] Стадия E: Перемешивали смесь *трет*-бутил-(*R*)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фалазин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (14 мг, 26,5 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) и трифторуксусной кислоте (0,40 мл) при
20 20°C в течение 2 часов, затем концентрировали с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 мм × 4 мкм, использовали ТФУК в воде и ацетонитрил в качестве элюентов. Подвижная фаза A: вода (0,1% ТФУК), подвижная фаза B: ацетонитрил. Градиент: 20%-50% B) с получением (*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперидин-4-ил)фалазин-1-
25 амина (9,00 мг, 21,0 мкмоль, выход 79,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 429,1.

- [0520] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,57 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,61 (ушир.d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,21-
30 2,32 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

ПРИМЕР 10-2

(*R*)-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолино-4-(трифторметил)фталазин-1-амин



5 [0521] Стадия А: В раствор диметил-4-бромфталата (2,00 г, 7,32 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (25,0 мл) добавляли CsF (223 мг, 1,46 ммоль, 54,0 мкл, 0,20 экв.) и TMSCF₃ (1,25 г, 8,79 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при 0-25°C в течение 1 часа. Затем разделяли смесь в этилацетате (1,00 мл) и воде (15,0 мл). Отделяли органические фазы, промывали солевым раствором (15,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6-бром-3-метокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3*H*)-она и 5-бром-3-метокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3*H*)-она (2,20 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества.

10 [0522] Стадия В: В раствор 6-бром-3-метокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3*H*)-она и 5-бром-3-метокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3*H*)-она (2,20 г, 7,07 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25,0 мл) добавляли гидрат гидразина (708 мг, 14,6 ммоль, 688 мкл, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 75°C в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 8/1) с

получением 7-бром-4-(трифторметил)фталазин-1(2*H*)-она (680 мг, 2,32 ммоль, выход 32,8%) в виде белого твердого вещества.

[0523] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,54 (d, J = 1,71 Гц, 1H), 8,15 (dd, J = 8,68, 2,08 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 8,80, 1,47 Гц, 1H).

5 [0524] Стадия С: В раствор 7-бром-4-(трифторметил)фталазин-1(2*H*)-она (200 мг, 683 мкмоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (3,30 г, 21,5 ммоль, 2,00 мл, 31,5 экв.) добавляли пиридин (108 мг, 1,37 ммоль, 110 мкл, 2,00 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 105°C в течение 1,5 часа, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-4-хлор-1-(трифторметил)фталазина (210 мг, неочищенный) в виде белого твердого
10 вещества.

[0525] Стадия D: В раствор 6-бром-4-хлор-1-(трифторметил)фталазина (135 мг, 433 мкмоль, 1,50 экв.) в ДМСО (2,00 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (112 мг, 866 мкмоль, 151 мкл, 3,00 экв.), KF (1,68 мг, 28,8 мкмоль, 6,76 мкл, 0,10 экв.) и *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-аминоэтил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамат (0,10 г, 289 мкмоль, 100 экв.). Перемешивали смесь при 130°C в течение 45 минут в микроволновом реакторе.
15 Разбавляли смесь водой (2,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (2,00 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои водой (2,00 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный
20 эфир:этилацетат = 5:1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-(7-бром-4-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)-этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)карбамата (46,0 мг, 74,0 мкмоль, выход 25,6%) в виде желтого маслянистого вещества.

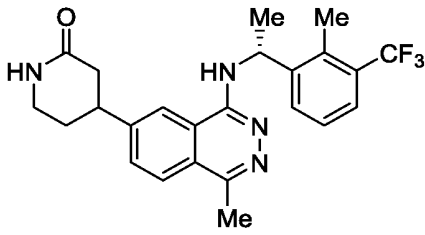
[0526] Стадия E: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь *трет*-бутил-(*R*)-(2-(5-(1-(7-бром-4-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)(метил)-
25 карбамата (0,046 г, 74,0 мкмоль, 1,00 экв.), морфолина (7,74 мг, 88,8 мкмоль, 7,82 мкл, 1,20 экв.), Cs_2CO_3 (72,3 мг, 222 мкмоль, 3,00 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,78 мг, 7,40 мкмоль, 0,100 экв.) и RuPhos (6,91 мг, 14,8 мкмоль, 0,20 экв.) в диоксане (0,10 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. После этого разбавляли смесь водой (2,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (2,00 мл $\times$ 3). Промывали объединенные
30 органические слои солевым раствором (2,00 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

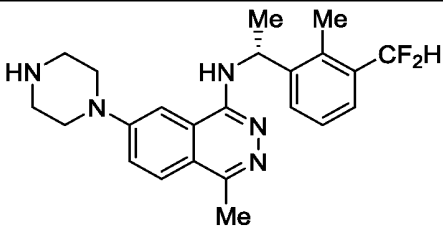
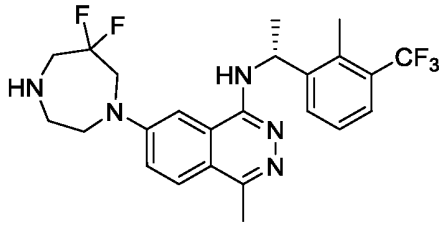
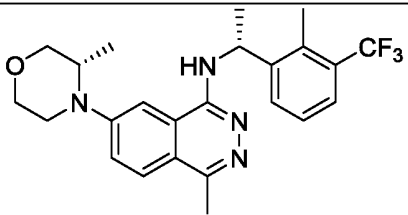
Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((7-морфолино-4-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)карбамата (43,0 мг, 68,5 мкмоль, выход 92,6%) в виде желтого маслянистого вещества.

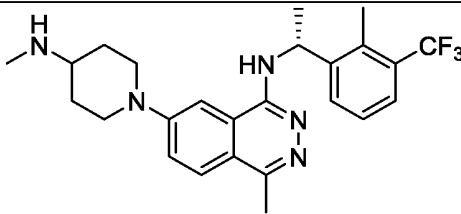
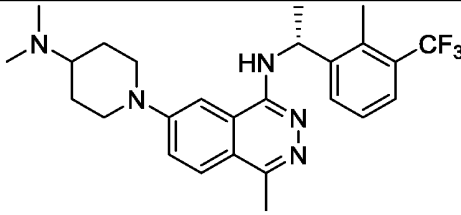
- 5 [0527] Стадия F: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-метил(2-(5-(1-((7-морфолино-4-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)тиофен-2-ил)бензил)карбамата (50,0 мг, 79,7 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль, 0,50 мл, 84,8 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 20 минут, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.
- 10 Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 100 × 21,2 мм × 4 мкм; подвижная фаза: фаза А: [вода (0,1% ТФУК)], фаза В: АСN; В%: 17%-47%) с получением (*R*)-*N*-(1-(5-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)-7-морфолино-4-(трифторметил)фталазин-1-амин (17,5 мг, 33,1 мкмоль, выход 41,6%) в виде белого твердого вещества.
- 15 [0528] ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,89 – 7,39 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,07 – 5,96 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,46 (s, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

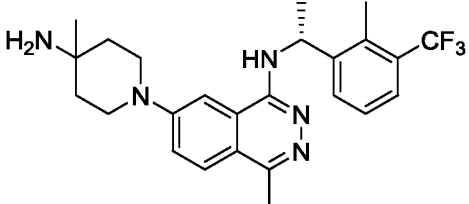
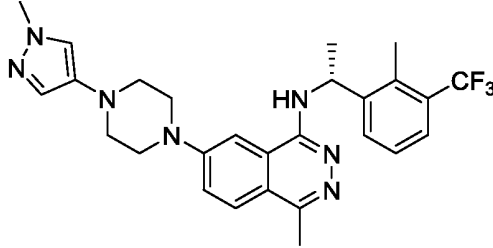
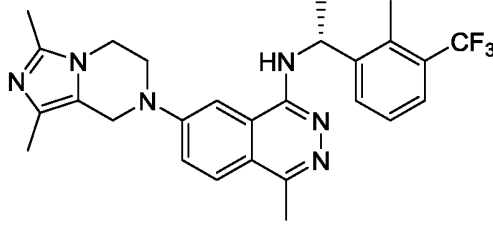
[0529] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 10-1 и 10-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 10-3 – 10-87, показанные в таблице 10.

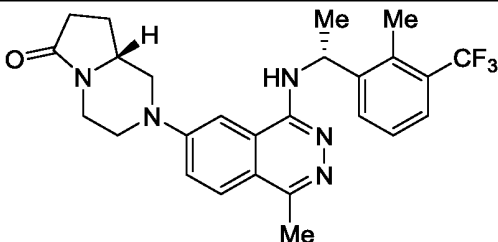
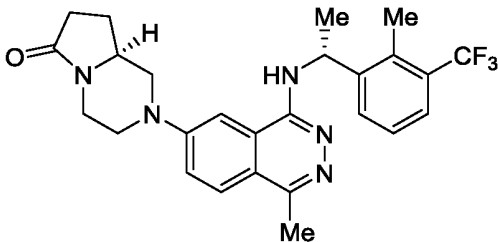
Таблица 10

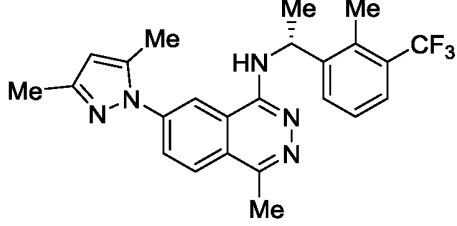
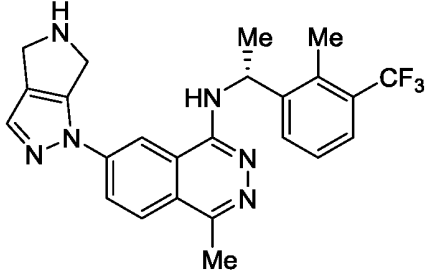
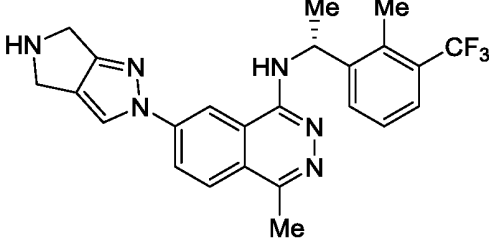
№ пр.	Структура	Спектральные данные
10-3	 4-(1-метил-4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперидин-2-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,63 – 5,55 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,29 – 2,22 (m, 3H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$:

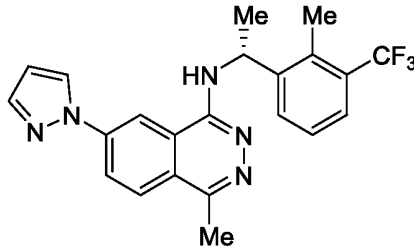
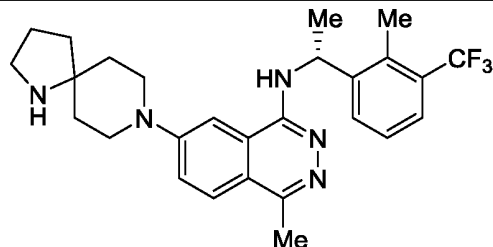
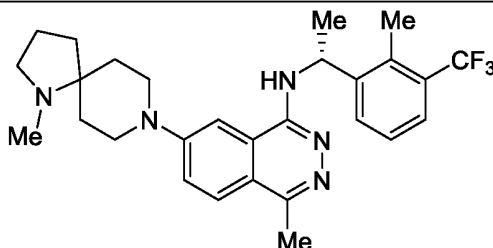
		443,2
10-4	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,25 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (ушир.d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 6,80 (m, 1H), 5,6 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,17 - 3,93 (m, 4H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,71 (ушир.d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ = 412,3.
10-5	 (<i>R</i>)-7-(6,6-дифтор-1,4-дизепан-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,89 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 4,8, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,71 (ушир.d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,27 (dt, <i>J</i> = 2,0, 12,0 Гц, 2H), 3,89 (q, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 3,13 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,07 (dt, <i>J</i> = 1,2, 14,8 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 480,1.
10-6	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((<i>S</i>)-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,16 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,53 (ушир.d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 3,6, 11,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 3H),

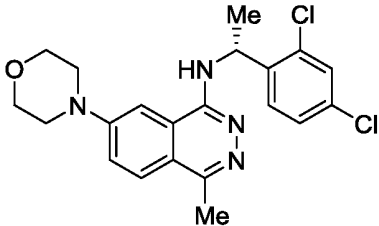
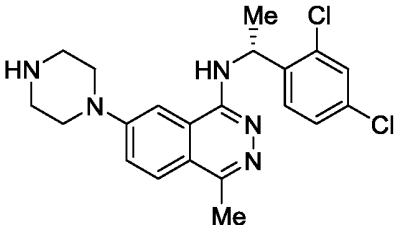
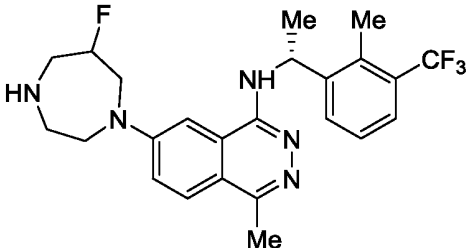
	метилморфолино)фталазин-1-амин	3,72 (dt, $J = 2,8, 12,0$ Гц, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+ = 445,2$.
10-7	 (R)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,16$ (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 16,0$ Гц, 1H), 5,55 - 5,50 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 3,51 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 458,2.
10-8	 (R)-7-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,17$ (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 9,6$ Гц, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 472,2.

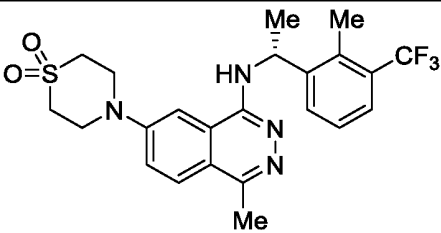
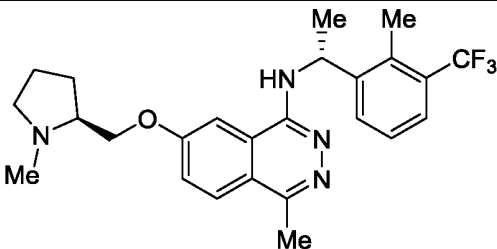
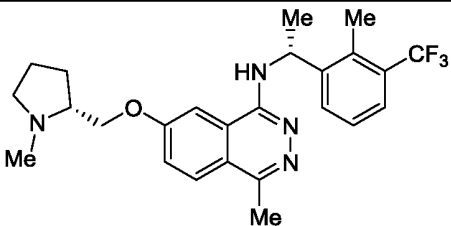
10-9	 (<i>R</i>)-7-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,54 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,21 (d, <i>J</i> = 14,1 Гц, 2H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 14,1, 6,9 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 4H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,57 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 458,2.
10-10	 (<i>R</i>)-4-метил-7-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 14,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,2 Гц, 2H), 5,48 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (s, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,59 – 2,56 (m, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 510,2
10-11	 (<i>R</i>)-7-(1,3-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 5,02 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 2H), 4,43 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 4,30 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,69 – 2,65 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ :

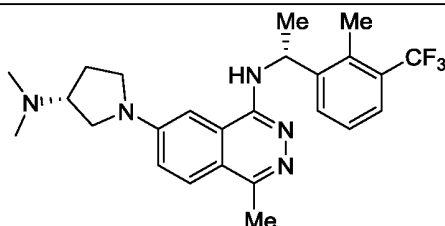
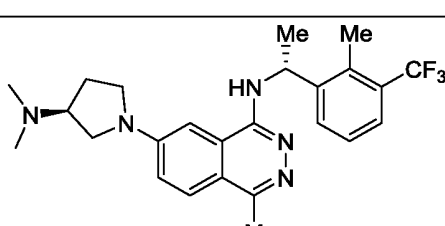
		495,2.
10-12	 (<i>R</i>)-2-(1-метил-4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)гексагидропирроло[1,2-<i>a</i>]пиразин-6(2<i>H</i>)-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,24 - 4,23 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,94 - 3,93 (m, 1H), 3,72 - 3,71 (m, 1H), 3,09 - 3,20 (m, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,70 - 1,68 (m, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 484,1.
10-13	 (<i>S</i>)-2-(1-метил-4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)гексагидропирроло[1,2-<i>a</i>]пиразин-6(2<i>H</i>)-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,68 - 5,63 (m, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 1H), 3,72 - 3,71 (m, 1H), 2,97 (t, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 2,81 (t, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,32 - 2,29 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,70 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 484,1.

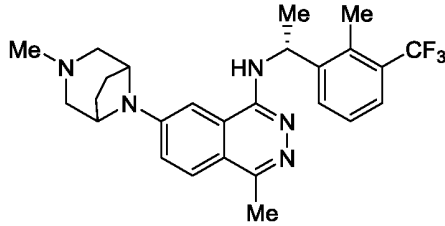
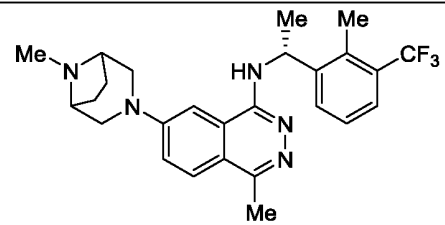
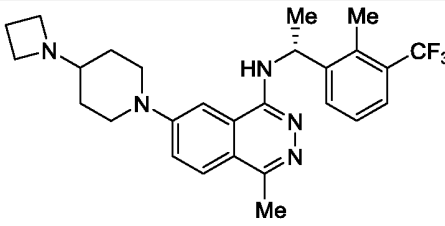
10-14	 (R)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,01 (ушир.s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440,6.
10-15	 (R)-7-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-1(4H)-ил)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,77 - 8,71 (m, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,93 (ушир.d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,74 - 5,63 (m, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (ушир.s, 3H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 453,3.
10-16	 (R)-7-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,74 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 453,4.

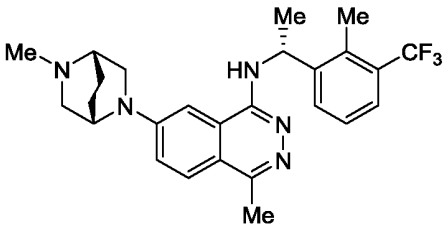
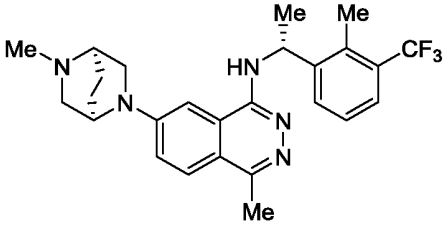
10-17	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,20 (s, 1H), 8,98 (ушир.s, 1H), 8,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 9,2 Гц, J = 2,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412,3.
10-18	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,18 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,55 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,47 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,32 - 2,17 (m, 4H), 2,17 - 2,06 (m, 4H), 1,71 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 484,2.
10-19	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1-метил-1,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,19 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,56 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,35 -

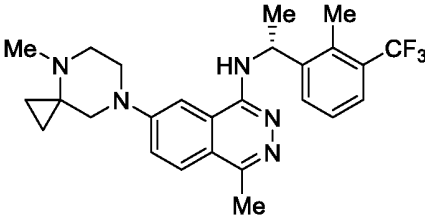
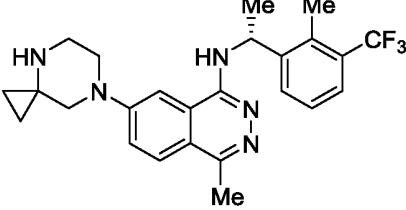
		2,14 (m, 4H), 2,13 - 1,93 (m, 3H), 1,71 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 498,3.
10-20	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2,4-дихлорфенил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,82 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 1H), 5,64 - 5,60 (m, 1H), 3,82 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,41 (t, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 417,0.
10-21	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2,4-дихлорфенил)этил)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 14,96 (s, 1H), 9,60 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 5,50 - 5,43 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 416,1.
10-22	 7-(6-фтор-1,4-дизепан-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,88 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,71 - 5,68 (m, 1H), 5,14 - 4,94 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 2H), 3,30 - 2,99 (m, 4H), 2,61 - 2,55 (m, 6H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$:

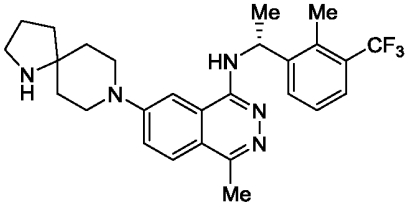
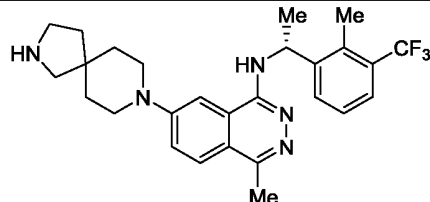
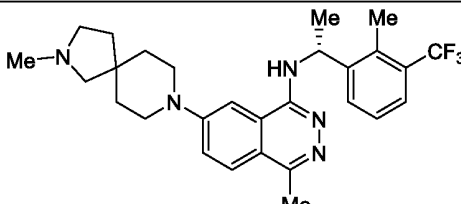
		462,2.
10-23	 1,1-диоксид (<i>R</i>)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)тиоморфолина	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,72 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 3,25 - 3,17 (m, 4H), 2,61 (s, 6H), 1,63 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 479,2.
10-24	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,40 - 8,36 (m, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,58 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,69 (ушир.dd, J = 7,2, 11,2 Гц, 2H), 4,08 (ушир.d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,81 (ушир.s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (ушир.dd, J = 6,0, 12,4 Гц, 1H), 2,45 - 2,04 (m, 4H), 1,73 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 459,2.
10-25	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>R</i>)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,48 - 8,29 (m, 2H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,56 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (ушир.t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 3H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,60 - 2,44 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 3H), 1,74

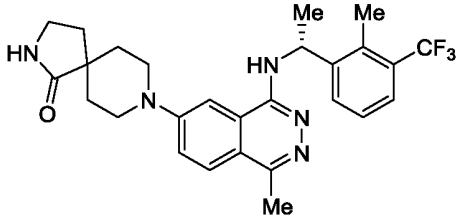
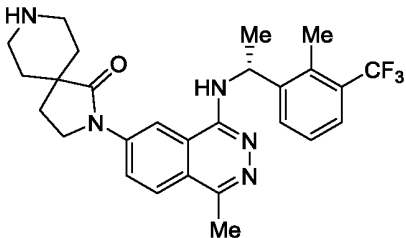
		(ушир.d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 459,2.
10-26	 гидрохлоридная соль 7-((<i>R</i>)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,22 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,09 (ушир.d, $J = 10,4$ Гц, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (qd, $J = 8,4, 12,4$ Гц, 1H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 458,2.
10-27	 гидрохлоридная соль 7-((<i>S</i>)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,20 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,52 (ушир.d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,07 (ушир.s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (qd, $J = 8,8, 12,8$ Гц, 1H), 1,70 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 458,3.

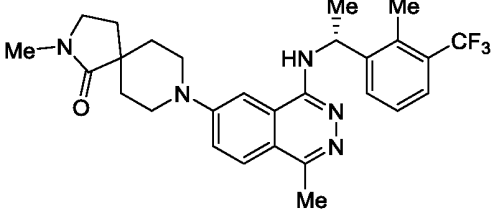
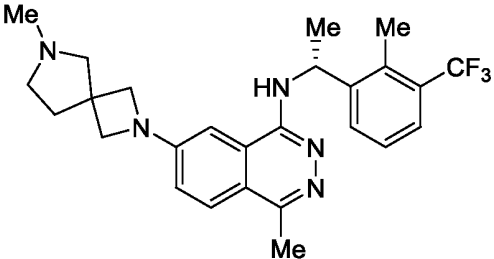
10-28	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(3-метил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,25 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,56 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,07 (ушир.s, 2H), 3,60 (ушир.d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,47 - 2,24 (m, 4H), 1,72 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 470,2.
10-29	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(8-метил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ = 8,28-8,21 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 5,60-5,51 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,84-3,58 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 3H), 2,83-2,76 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 3H), 2,49-2,33 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 470,3.
10-30	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(4-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 5,55 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,54 (ушир.d, J = 13,6 Гц, 2H), 4,39 - 4,13 (m, 4H), 3,65 (tt, J = 4,0, 11,2 Гц, 1H), 3,27 (ушир.t,

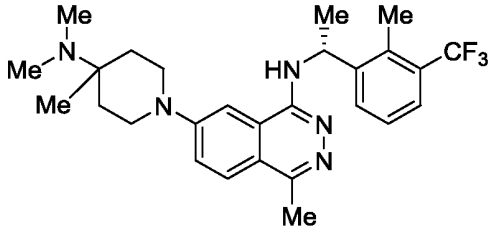
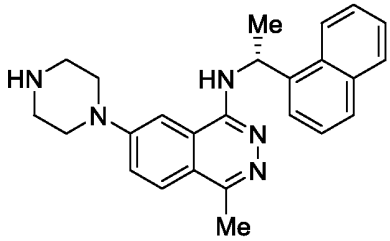
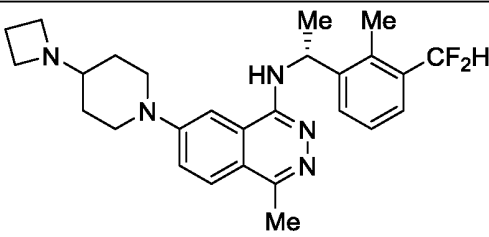
		$J = 12,4$ Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,54 - 2,34 (m, 1H), 2,24 (ушир.d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,67 - 1,52 (m, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 484,3.
10-31	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,04 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,44 (ушир.s, 1H), 4,02 (td, $J = 2,4, 11,6$ Гц, 1H), 3,52 (dd, $J = 2,0, 11,6$ Гц, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 470,2.
10-32	 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 7,85 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,71 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,30 (ушир.s, 1H), 3,96 (td, $J = 2,4, 10,8$ Гц, 1H), 3,43 (dd, $J = 2,0, 10,8$ Гц, 1H), 3,11 - 2,94 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,87

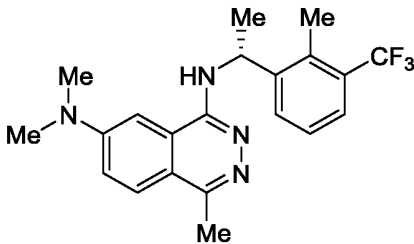
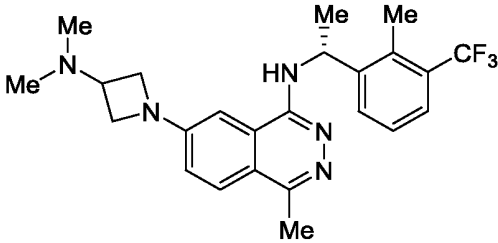
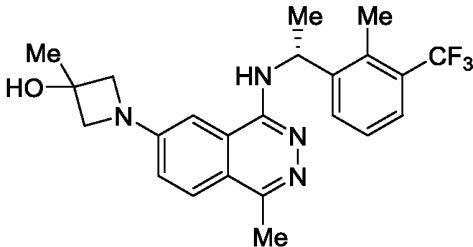
		(m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 470,2.
10-33	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 7,88 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,72 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,54 (dd, $J = 4,8, 6,8$ Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,73 - 0,64 (m, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 470,3.
10-34	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta =$ 8,46 (ушир.s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,90 (ушир.s, 1H), 7,81 (ушир.d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72 (ушир.d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,34 (ушир.t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,51 (ушир.t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,84 (ушир.d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,73 (ушир.s, 2H), 3,25 (ушир.s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,62 (ушир.d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,95 - 0,79 (m, 4H). ЖХМС $[M+1]^+$: 456,2.

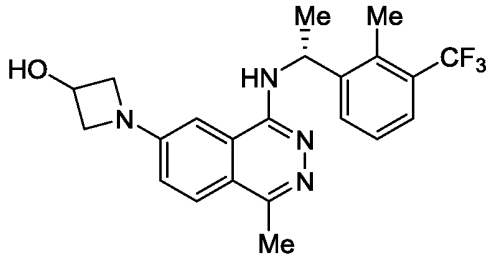
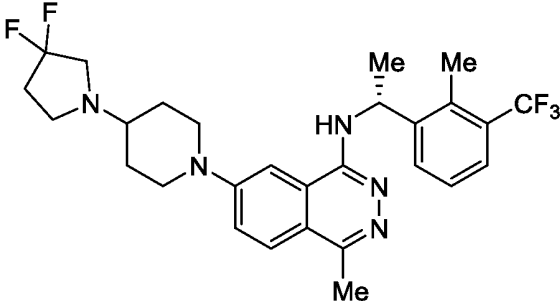
10-35	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,47 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,32 - 2,17 (m, 4H), 2,17 - 2,06 (m, 4H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 484,2.
10-36	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,15 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,95 - 3,75 (m, 4H), 3,50 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 4H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 484,2.
10-37	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(2-метил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,15 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 6H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,08 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,33 - 2,21 (m, 1H),

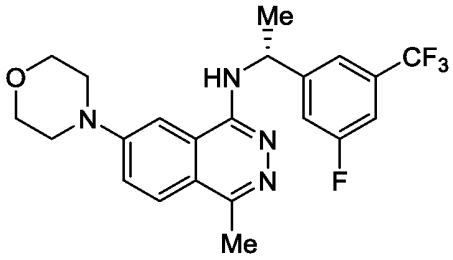
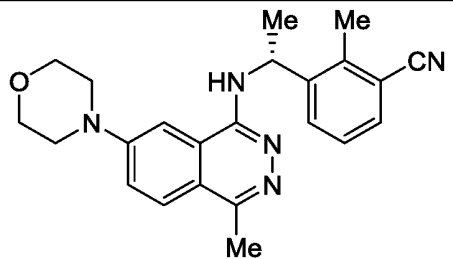
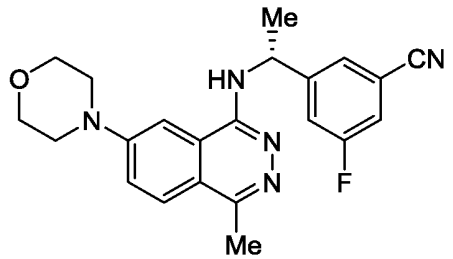
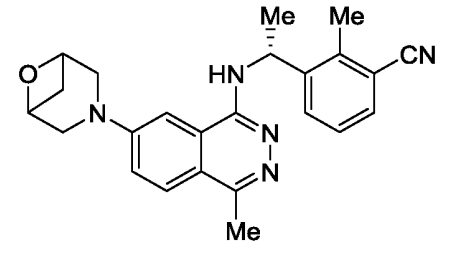
		2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 4H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 498,3.
10-38	 (<i>R</i>)-8-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-он	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,81-7,74 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 1H), 3,08-3,13 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,50-1,52 (m, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 498,6.
10-39	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-2-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-она	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,40 (ушир.s, 1H), 9,17 (ушир.s, 1H), 9,08 - 8,94 (m, 1H), 8,89 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,50 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (ушир.t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,83 (ушир.d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 498,3.

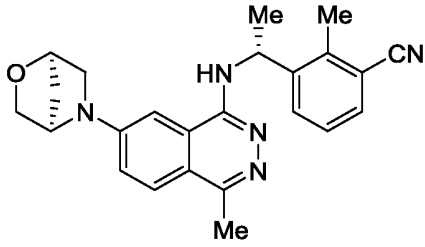
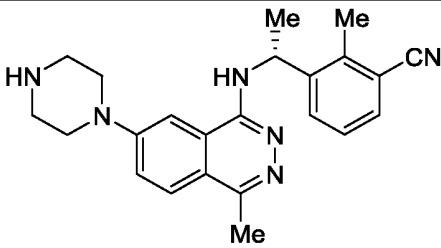
10-40	 (<i>R</i>)-2-метил-8-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-он	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,12 (ушир.d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,64 (m, 3H), 7,52 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (ушир.t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,52 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,31 (ушир.d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (ушир.t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,98 (ушир.t, J = 12,8 Гц, 2H), 1,66 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 5H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 512,2.
10-41	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,14 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 5,52 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,77 - 2,71 (m, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 470,2.

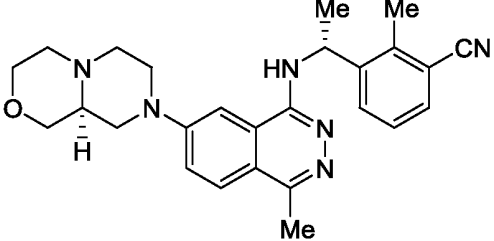
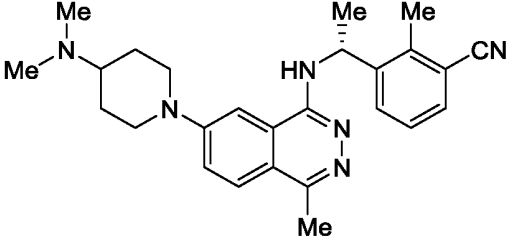
10-42	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,17 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,54 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,57 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 486,3.
10-43	 формиатная соль (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(нафталин-1-ил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,82 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 398,2.
10-44	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(4-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-4-метилфталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,69 - 8,52 (m, 1H), 8,11 (ушир.d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,95 (ушир.s, 1H), 7,76 (ушир.d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,67 (ушир.s, 1H), 7,40 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,07 (m, 2H), 5,45 (ушир.t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,49 (ушир.d, J = 13,2 Гц, 2H), 4,18 - 3,93 (m, 4H),

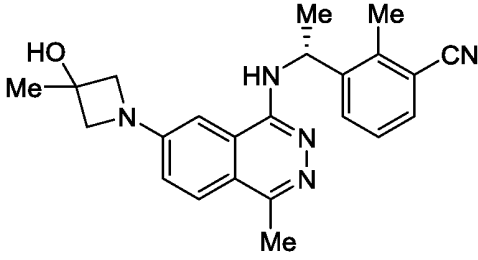
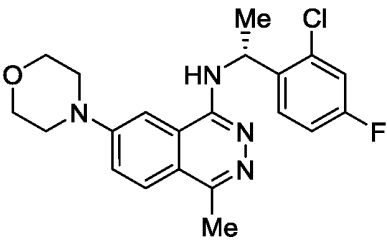
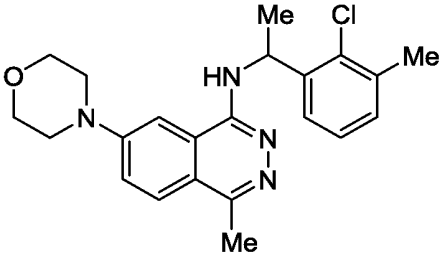
		3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,51 - 2,51 (m, 3H), 2,40 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,56 - 1,41 (m, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 466,2.
10-45	 (R)-$N^7,N^7,4$-триметил-N^1-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1,7-диамин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,12 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 6H), 2,80 - 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 389,2.
10-46	 формиатная соль (R)-7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta =$ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 5,68 - 5,55 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 444,1.
10-47	 (R)-3-метил-1-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-ил)азетидин-3-ил)пропан-2-ол	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 7,83 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 5,70 (q, $J = 6,8$

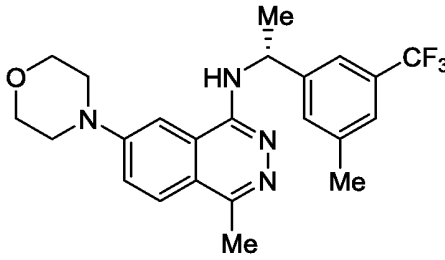
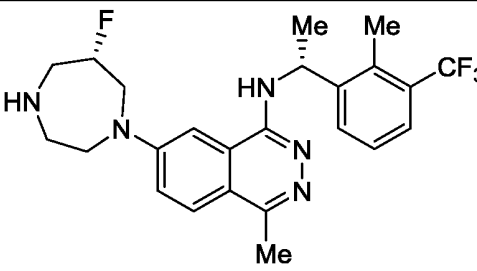
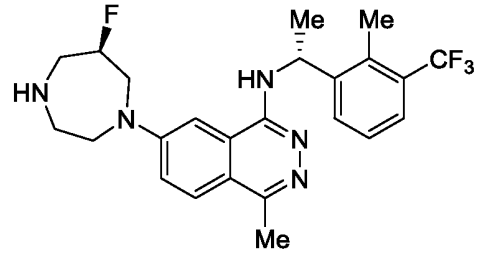
	(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)азетидин-3-ол	Гц, 1H), 4,03 (dd, $J = 4,0, 8,0$ Гц, 2H), 3,94 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,63 - 1,59 (m, 6H). ЖХМС $[M+1]^+$: 431,3.
10-48	 (<i>R</i>)-1-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)азетидин-3-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 14,61 (ушир.s, 1H), 8,44 (ушир.d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,43 (ушир.t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 417,1.
10-49	 формиатная соль (<i>R</i>)-7-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,71 - 5,62 (m, 1H), 4,02 - 3,98 (m, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 5H), 2,80 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,37 - 2,17 (m, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 534,4.

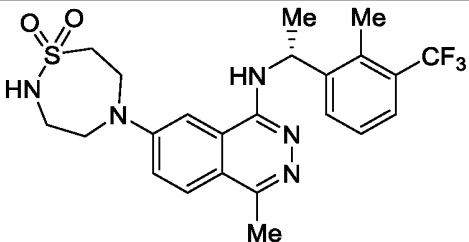
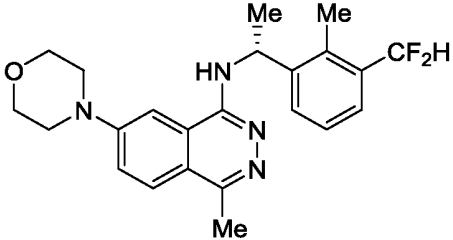
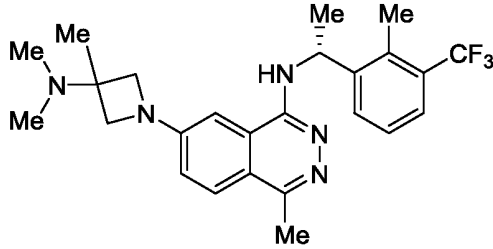
10-50	 (R)-N-(1-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,48 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,50 - 5,54 (m, 1H), 3,84 - 3,82 (m, 4H), 3,42 - 3,44 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 435,2.
10-51	 (R)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолинофталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,61 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 4H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 388,3.
10-52	 (R)-3-фтор-5-(1-((4-метил-7-морфолинофталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,89 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,42 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 392,2.
10-53		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,66 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,88 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,92

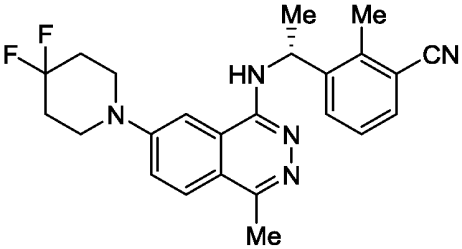
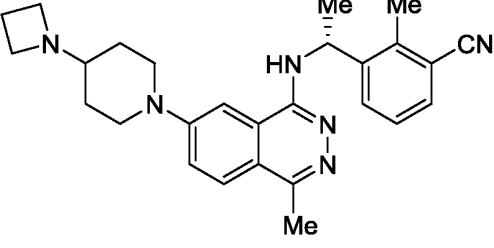
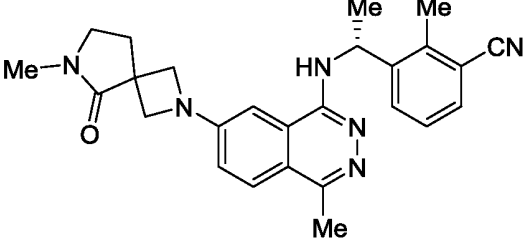
	формиатная соль 3-((1<i>R</i>)-1-((7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	- 3,73 (m, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 400,2.
10-54	 формиатная соль 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,55 (ушир.s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,64 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 400,2.
10-55	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(пиперазин-1-ил)фалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,49 (ушир.s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,50 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 4H), 3,29 - 3,25 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 387,1.

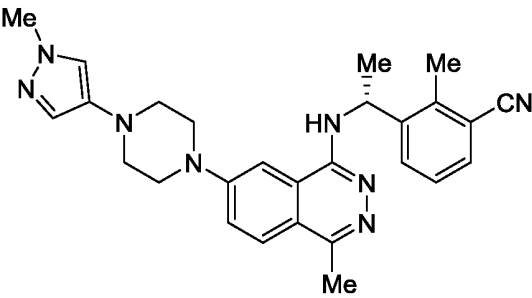
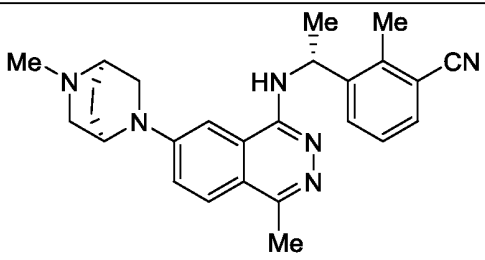
10-56	 формиатная соль 3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 4,14 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,37 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,16 (dt, J = 2,8, 12,0 Гц, 1H), 2,99 (ушир.d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,81 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,53 - 2,37 (m, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 443,2.
10-57	 формиатная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (ушир.s, 1H), 8,03 (ушир.d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,52 (ушир.d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 4,39 (ушир.d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 12,8 Гц, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 6H), 2,16 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 429,2.

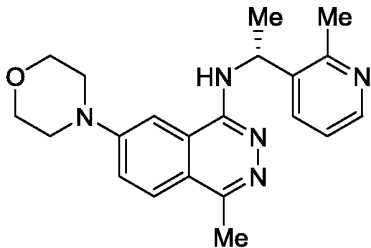
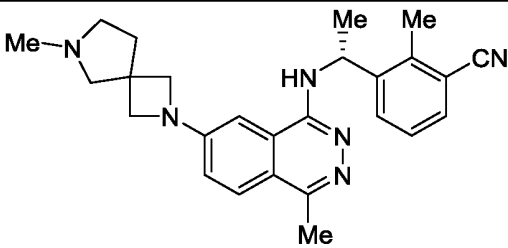
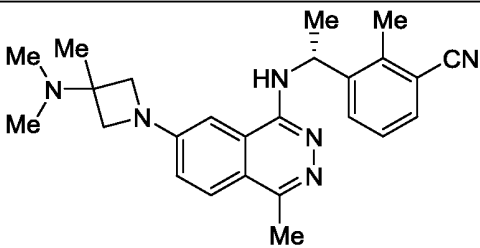
10-58	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 5,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,66 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,62 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 388,2.
10-59	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,8 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 6,4, 8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 4H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 401,1.
10-60	 <i>N</i>-(1-(2-хлор-3-метилфенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,18 (s, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 5,61-5,54 (m, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 4H), 3,63 - 3,62 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,62-1,61 (m, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 397,1.

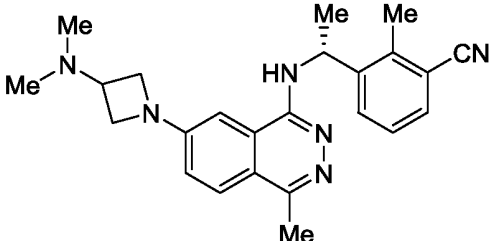
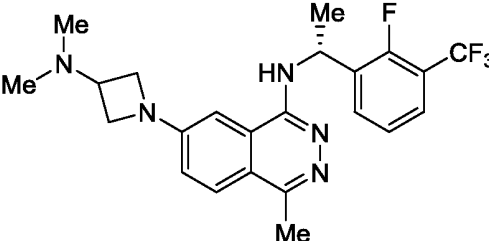
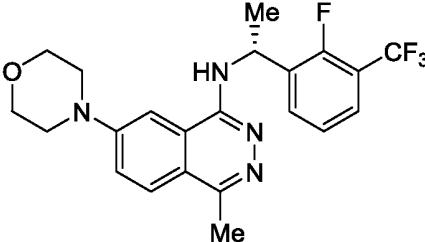
10-61	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(3-метил-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,19 - 8,16 (m, 1H), 7,74 - 7,73 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,29 - 5,27 (m, 1H), 3,91 - 3,89 (m, 4H), 3,71 - 3,69 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,71 - 1,69 (m, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 431,1.
10-62	 гидрохлоридная соль 7-((<i>S</i>)-6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,77 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,78 - 8,77 (m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,82 (m, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,49 - 5,37 (m, 2H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,86 - 1,84 (m, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 462,1.
10-63	 гидрохлоридная соль 7-((<i>R</i>)-6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,75 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,51 - 5,34 (m, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,85 - 1,84 (m, 3H). ЖХМС

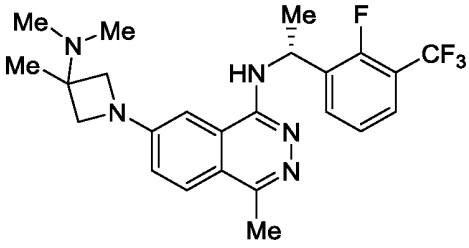
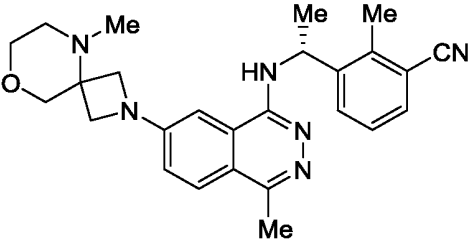
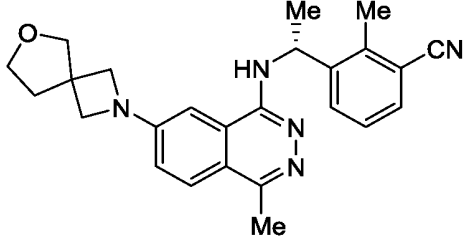
		$[M+1]^+$: 462,1.
10-64	 1,1-диоксид (<i>R</i>)-5-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)-1,2,5-тиадиазепана	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,02 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,64 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 4H), 3,58 – 3,54 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 494,4
10-65	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 55,3 Гц, 1H), 5,53 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,61 (s, 3H), 3,93 – 3,87 (m, 4H), 3,73 – 3,64 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 413,2.
10-66	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазиритидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 7,1, 3,5 Гц, 2H), 3,76 (dd, J = 7,1, 3,6 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,56 (d, J = 1,7 Гц, 3H),

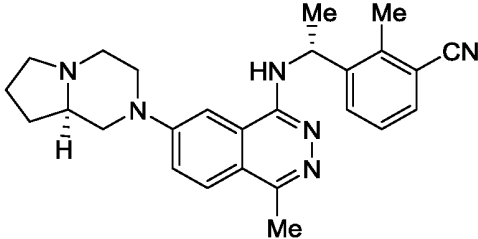
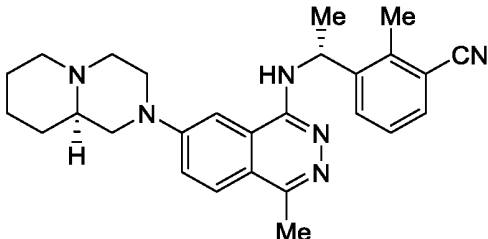
		2,23 (s, 6H), 1,65 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,39 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 458,4.
10-67	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 3H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,58 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,75 (t, $J = 5,8$ Гц, 5H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 5H), 1,64 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 422,2.
10-68	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,62 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 2,98 (td, $J = 12,7, 2,6$ Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,12 (p, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,37 (t, $J = 12,1$ Гц, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 441,2.
10-69	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-метил-5-оксо-2-метил-2-азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,2, 6,6$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H),

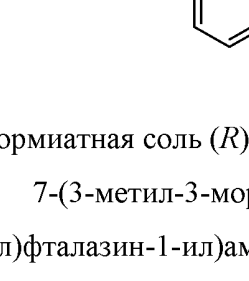
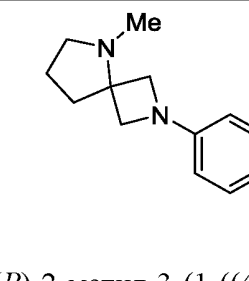
	2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	5,58 – 5,49 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,00 (dd, $J = 7,7, 4,3$ Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 441,4.
10-70	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 7,81$ (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,56 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 – 3,53 (m, 4H), 3,05 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 467,2.
10-71	 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,77$ (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,73 (ушир.t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,95 (ушир.d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,03 (ушир.s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 427,2.

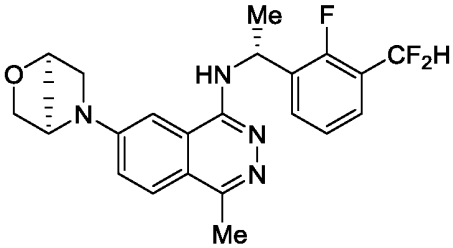
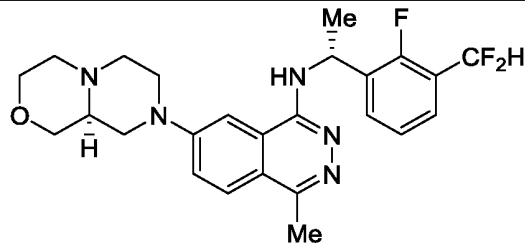
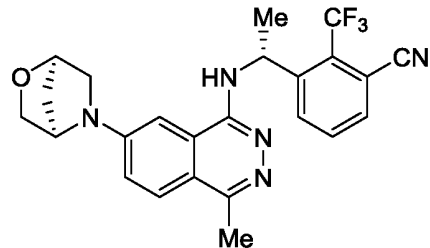
10-72	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метилпиридин-3-ил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,21 (dd, J = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,90 (ушир. d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 4H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 364,2.
10-73	 форматная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 5,57 - 5,41 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,84 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 427,3.
10-74	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,19 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 5,44 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 5,6, 9,6 Гц, 2H), 4,29 (dd, J = 6,0, 10,0 Гц, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (d, J = 9,6 Гц, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$:

		415,3.
10-75	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,44 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,51 (td, <i>J</i> = 5,2, 10,4 Гц, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,76 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H), 1,69 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 401,2.
10-76	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилфталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ = 7,79 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 1H), 5,73 - 5,70 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 2H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,51 (m, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 448,3.
10-77	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,91 (dd, <i>J</i> = 13,0, 8,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 5,72 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,53 - 3,45 (m, 4H), 2,62 - 2,57 (m, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 435,2.

10-78	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилфталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,61 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 462,1.
10-79	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(5-метил-8-окса-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 5,51 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63 – 2,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 443,2.
10-80	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 5,37 – 5,29 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 4H), 3,91 – 3,86 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,24 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС

		$[M+1]^+$: 414,2.
10-81	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>R</i>)-гексагидропирроло[1,2-α]пиазин-2(1<i>H</i>)-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,61 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,26 – 3,02 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,45 (td, $J = 11,4, 3,4$ Гц, 1H), 2,28 (q, $J = 9,1$ Гц, 2H), 2,06 – 1,83 (m, 4H), 1,62 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,60 – 1,51 (m, 1H). ЖХМС $[M+1]^+$: 427,3.
10-82	 гидрохлоридная соль 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-((<i>R</i>)-октагидро-2<i>H</i>-пиридо[1,2-α]пиазин-2-ил)фалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,25 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,47 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,60 (t, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,67 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,59 (t, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,49 – 3,35 (m, 1H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 2,00 (m, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 5H). ЖХМС $[M+1]^+$: 441,3.

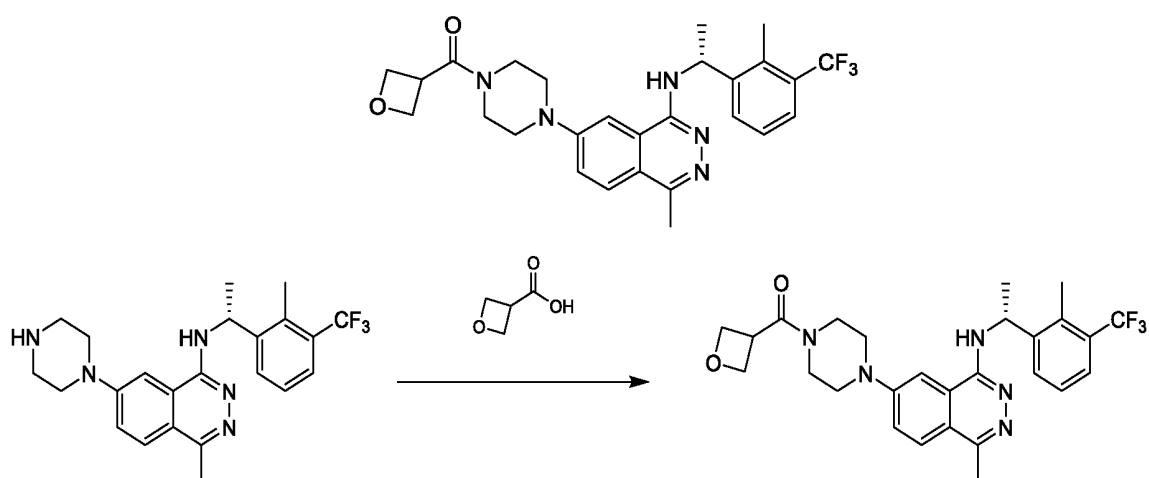
10-83	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(3-метил-3-морфолиноазетидин-1-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,55 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 5,50 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,01 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,88 (dd, J = 8,3, 5,9 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 4,5 Гц, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 4H), 1,64 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 457,3
10-84	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(5-метил-2,5-дiazаспиرو[3.4]октан-2-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 5,63 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 2H), 3,92 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 427,3.

10-85	 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-4-метилфалазин-1-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,78 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 5,73 – 5,65 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 429,3.
10-86	 форматная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилфалазин-1-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 5,70 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,92 – 3,77 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 2H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 472,4.
10-87	 гидрохлоридная соль 3-((<i>R</i>)-1-(((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,42 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 5,90 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> =

	метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)бензонитрила	7,6 Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,03 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 454,2.

ПРИМЕР 11-1

(*R*)-(4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)(оксетан-3-ил)метанон



5

[0530] В раствор (*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин (20,0 мг, 46,6 мкмоль, 1,00 экв.) и оксетан-3-карбоновой кислоты (5,70 мг, 55,9 мкмоль, 1,20 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли НАТУ (21,3 мг, 55,9 мкмоль, 1,20 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (18,1 мг, 140 мкмоль, 24,3 мкл, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: [вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил]; В%: 27%-57%) с получением (*R*)-(4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)(оксетан-3-ил)метанона (9,00 мг, 17,4 мкмоль, выход 37,4%, чистота 99,4%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 514,3.

10

15

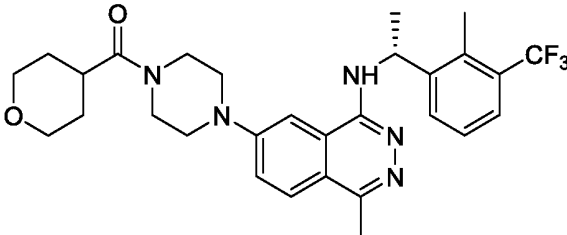
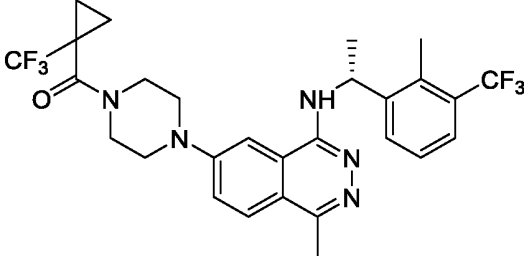
[0531] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,02 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,63 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,89 (ушир.s, 4H), 4,33 - 4,22

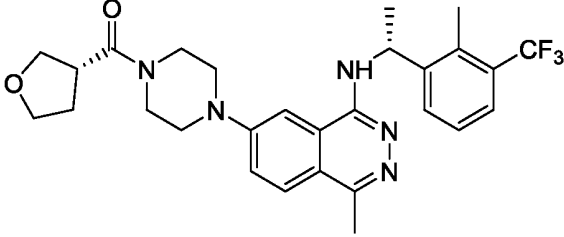
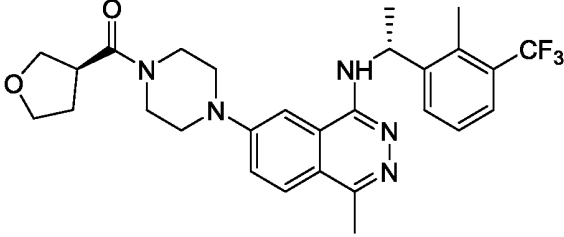
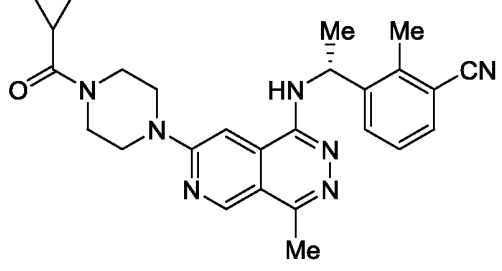
(m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[0532] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примере 11-1, получали следующие соединения формулы (I)

5 согласно примерам 11-2 – 11-6, показанные в таблице 11.

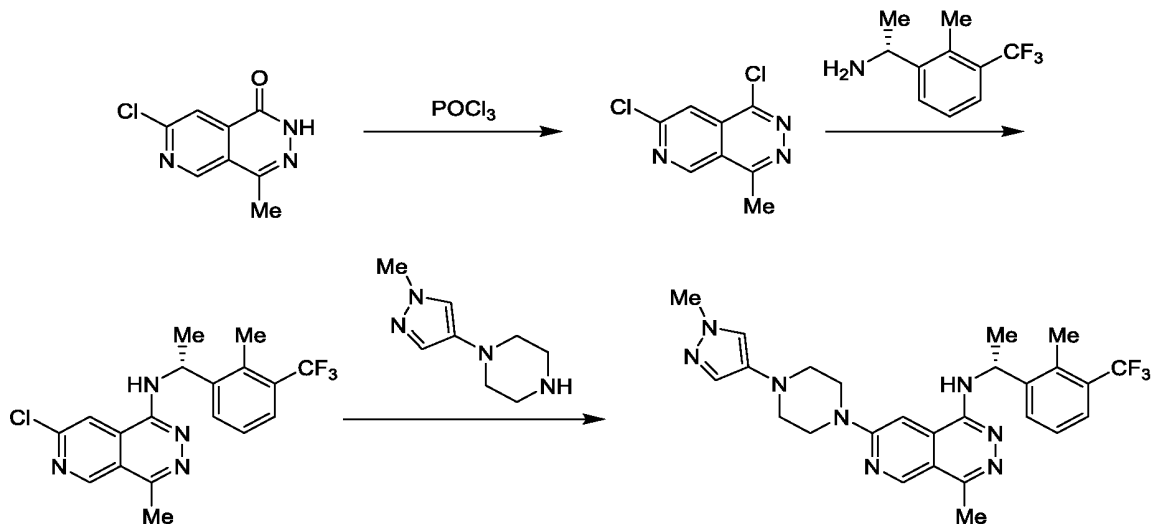
Таблица 11

№ пр.	Структура	Спектральные данные
11-2	 (R)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,72 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 3,61 - 3,49 (m, 6H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 6H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 542,4.
11-3	 (R)-4-(1-метил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)(1-(трифторметил)циклопропил)метанол	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,72 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,91 (ушир.s, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 2,65 - 2,58 (m, 6H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 566,4.

11-4	 (4-(1-метил-4-(((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)((<i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,71 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,03 – 3,85 (m, 3H), 3,85 – 3,78 (m, 5H), 3,52 (tt, <i>J</i> = 11,6, 3,8 Гц, 6H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 528,3.
11-5	 (4-(1-метил-4-(((<i>S</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ил)пиперазин-1-ил)((<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 4H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,05 – 3,69 (m, 12H), 3,55 (tt, <i>J</i> = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 1,67 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 528,3.
11-6	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,04 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 4H), 4,03 – 3,94 (m, 4H), 3,86 – 3,80 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 4H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 456,4.

Пример 12-1

(*R*)-4-метил-7-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин



5

[0533] Стадия А: В раствор 7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1(2*H*)-она (5,00 г, 25,6 ммоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (137 г, 893 ммоль, 83,0 мл, 34,9 экв.) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (9,91 г, 76,7 ммоль, 13,4 мл, 3 экв.) при 25°C, затем перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов. После этого охлаждали смесь до 25°C и концентрировали в вакууме с получением остатка, разбавляли остаток этилацетатом (300 мл) при 0°C, доводили до pH=7, медленно добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (200 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (4,10 г, 19,2 ммоль, выход 74,9%) в виде розового твердого вещества.

10

15

[0534] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,02 (s, 3H).

20

[0535] Стадия В: В раствор 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (285 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (5,00 мл) добавляли фторид калия (244 мг, 4,20 ммоль, 98,5 мкл, 3,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (543 мг, 4,20 ммоль, 732 мкл, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20,0 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл x 3)

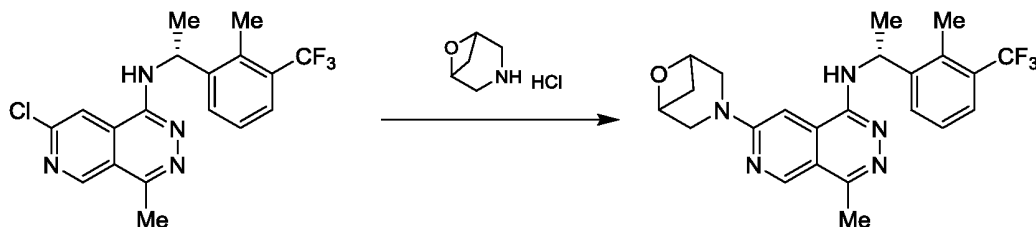
и промывали объединенные органические слои солевым раствором (5,00 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением (*R*)-7-хлор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (320 мг, 840 мкмоль, выход 60,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 381,0.

[0536] Стадия С: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь (*R*)-7-хлор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (40,0 мг, 105 мкмоль, 1,00 экв.), 1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиперазина (58,9 мг, 210 мкмоль, 2,00 экв., соль ТФУК), карбоната цезия (171 мг, 525 мкмоль, 5,00 экв.), RuPhos Pd G3 (8,79 мг, 10,5 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя воду (15,0 мл) при 20°C, а затем экстрагировали смесь этилацетатом (5,00 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5,00 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,04% HCl), фаза В: ацетонитрил; градиент: В%: 30%-60%) с получением (*R*)-4-метил-7-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (9,51 мг, выход 15,1%, соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 511,1.

[0537] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9,00 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,63 (квинт., *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 12-2

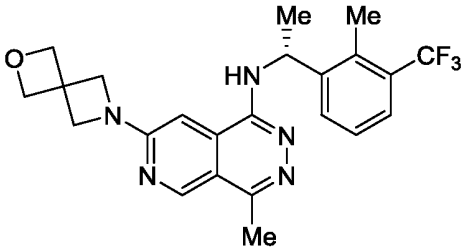
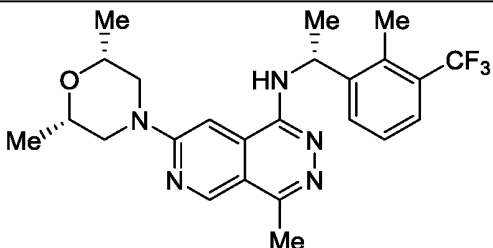
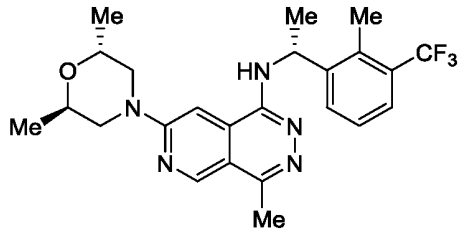
7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин

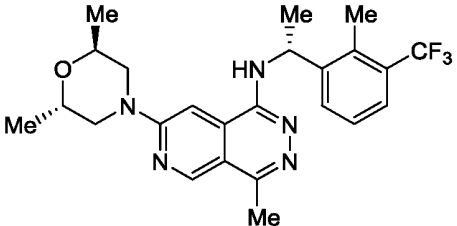
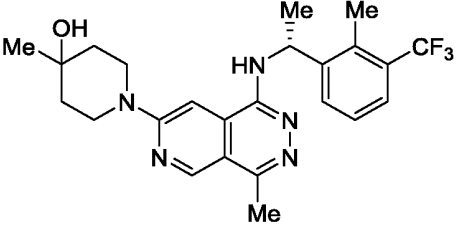
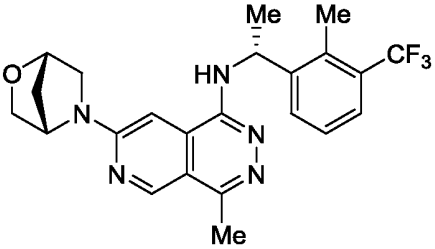


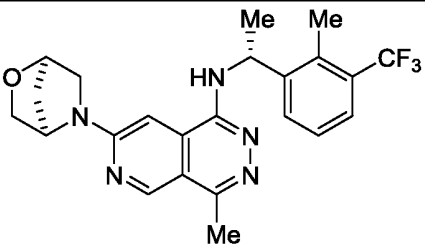
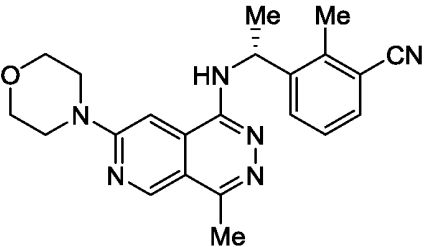
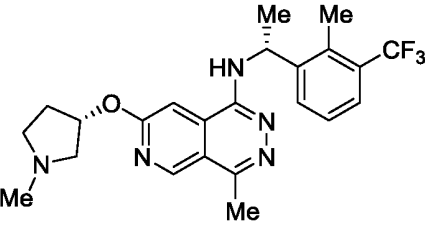
- [0538] В раствор (R)-7-хлор-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин (50,0 мг, 131 мкмоль, 1,00 экв.) и 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана (35,6 мг, 263 мкмоль, 2,00 экв., HCl) в диоксане (2,00 мл) добавляли карбонат цезия (171 мг, 525 мкмоль, 4,00 экв.), RuPhos (6,10 мг, 13,1 мкмоль, 0,10 экв.) и Pd₂(dba)₃ (6,00 мг, 6,60 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C, фильтровали и гасили фильтрат водой (10,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30,0 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), фаза В: ацетонитрил; градиент: В%: 30%-60%) с получением 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метил-N-((R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-пиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин (8,64 мг, 18,9 мкмоль, выход 14,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 444,1.
- [0539] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 9,03 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,66 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,91 - 3,90 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 1,95 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
- [0540] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 3 мкм, 0,46 см внутр.диам. × 5 см L; подвижная фаза: А СО₂ для СФХ, и В MeOH (0,05% изопропиламина); градиент: В в А, от 10% до 40% в течение 3 минут; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; противодействие в системе: 100 бар (10 МПа).
- [0541] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 12-1 и 12-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 12-3 – 12-134, показанные в таблице 12.

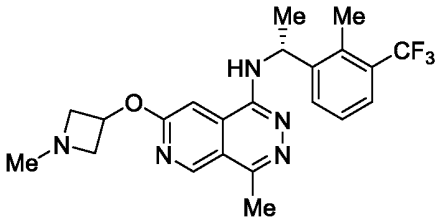
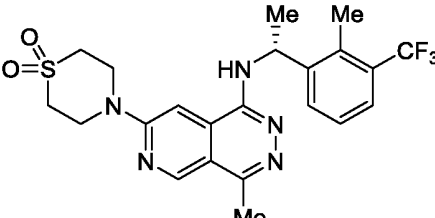
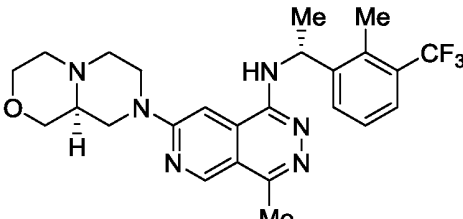
Таблица 12

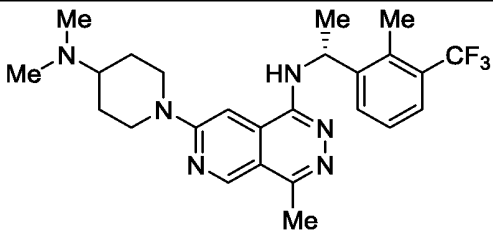
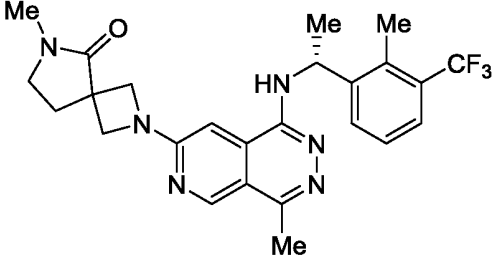
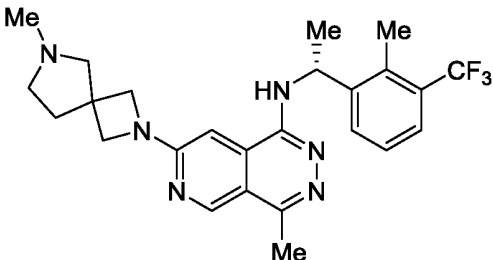
№ пр.	Структура	Спектральные данные

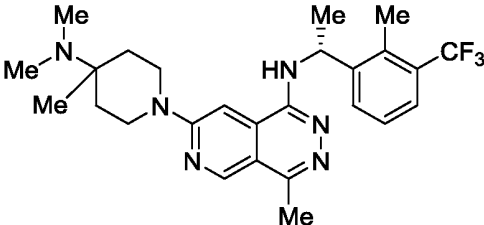
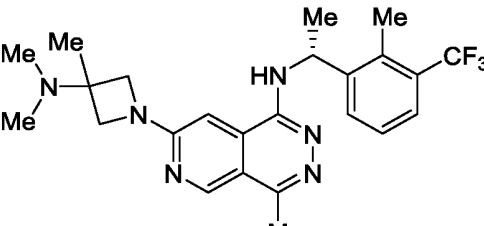
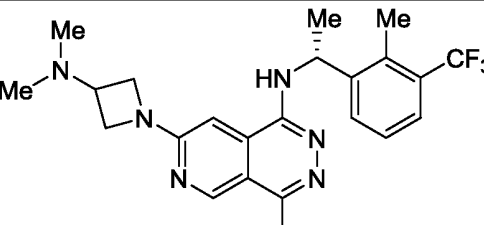
12-3	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,94 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,67 - 5,57 (m, 1H), 4,78 (s, 4H), 4,29 (s, 4H), 2,56 - 2,52 (m, 6H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 444,1.
12-4	 соль хлороводородной кислоты и 7-((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолино)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,73 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,19 (ушир.s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 5,45 - 5,41 (m, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,23 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 460,1.
12-5	 соль хлороводородной кислоты и 7-((2<i>R</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилморфолино)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,66 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,19 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 460,1.

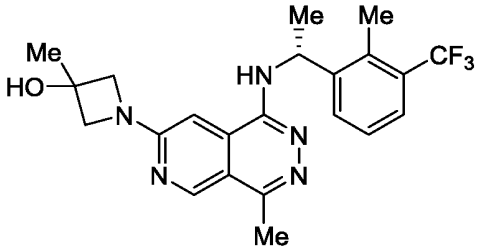
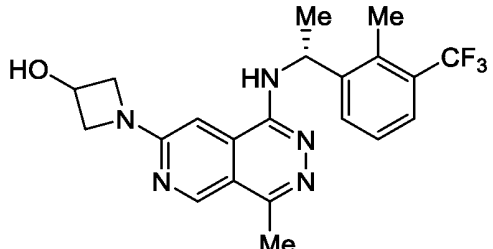
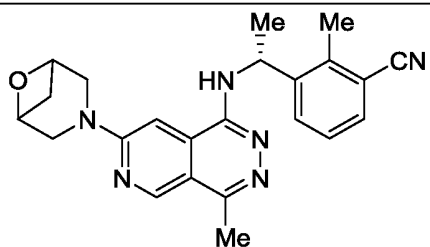
12-6	 соль хлороводородной кислоты и 7-((2<i>S</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолино)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,65 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 5,49 - 5,37 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Гц, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 460,1.
12-7	 (<i>R</i>)-4-метил-1-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)пиперидин-4-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,19 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 5,49 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,46 (ушир.s, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 4H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 460,1.
12-8	 7-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,96 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,74 - 5,61 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,95 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 1,2, 10,4 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,61 (s, 6H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС

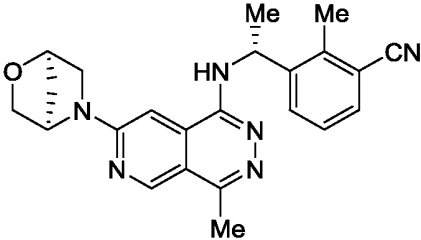
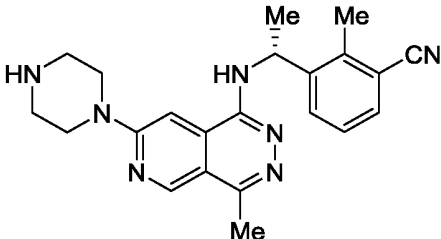
		$[M+1]^+$: 444,2.
12-9	 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,68 - 5,66 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,96 - 3,93 (m, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 6H), 2,06 (s, 2H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 444,1.
12-10	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,00 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 7,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,53 (m, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 4H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 389,1
12-11	 гидрохлоридная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((<i>S</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,81 - 5,77 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 4,12 - 3,73 (m, 3H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 6H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 1H)

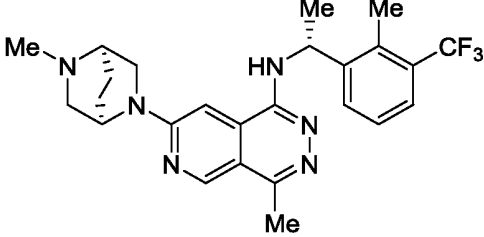
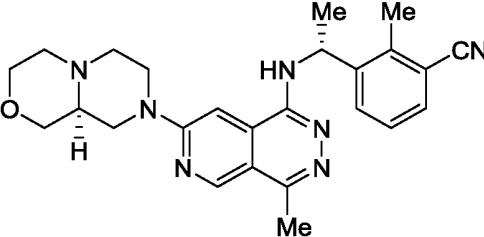
		1H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 446,1.
12-12	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 9,07$ (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 5,27 - 5,24 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 432,1.
12-13	 1,1-диоксид (<i>R</i>)-4-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)тиоморфолина	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,31$ (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,50 (ушир.s, 4H), 3,30 (ушир.s, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 480,2.
12-14	 7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,32$ (s, 1H), 7,90 (ушир.s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,25 - 5,01 (m, 2H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,93 - 3,34 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$:

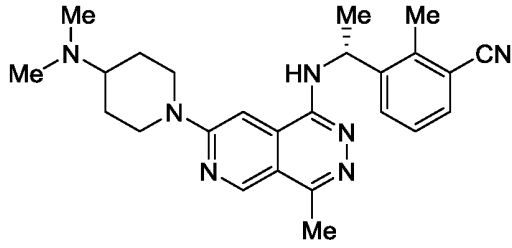
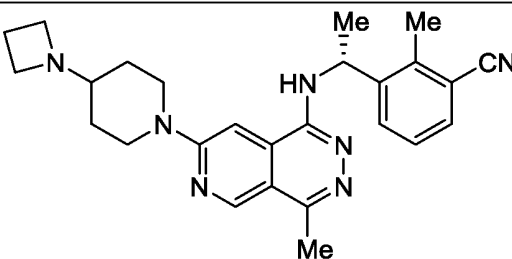
		487,2.
12-15	 (<i>R</i>)-7-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,67 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,65 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 6H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,55 - 1,43 (m, 2H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 473,3.
12-16	 (<i>R</i>)-6-метил-2-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,35 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 2,8, 9,2 Гц, 2H), 3,34 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 485,1.
12-17	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,25 (ушир.s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,55 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,18 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 4,55 - 4,27 (m, 3H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,67

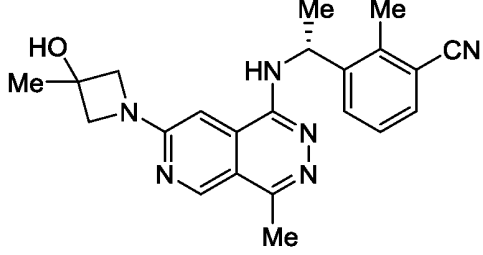
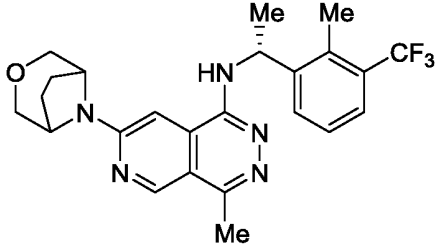
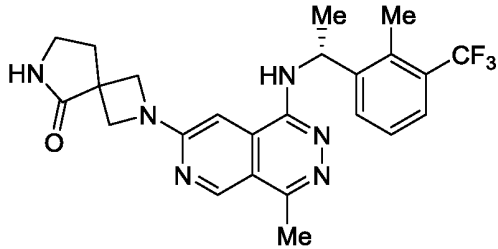
	метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-амин	(m, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,71 - 2,48 (m, 5H), 1,69 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 471,2.
12-18	 (<i>R</i>)-7-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 9,26 (s, 1H), 7,77 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (ушир.d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,61 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 487,2.
12-19	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 8,93 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,80 (dd, $J = 3,2, 8,0$ Гц, 2H), 2,55 (ушир.s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,32 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 459,4.
12-20		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 9,27 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,52 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,72 -

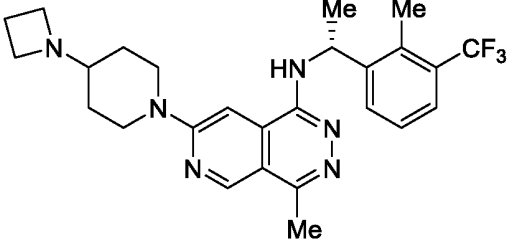
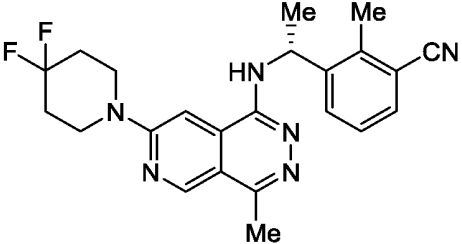
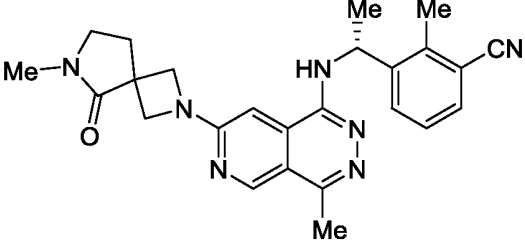
	гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амина	4,65 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,42 (ушир.s, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 445,2.
12-21	 (<i>R</i>)-3-метил-1-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)азетидин-3-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta = 8,94$ (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 18,8$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,62 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 432,2.
12-22	 (<i>R</i>)-1-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)азетидин-3-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta = 14,76$ (ушир.s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (ушир.d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,35 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,42 (ушир.t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 418,1.
12-23		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta = 9,04$ (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,56 - 5,52 (m,

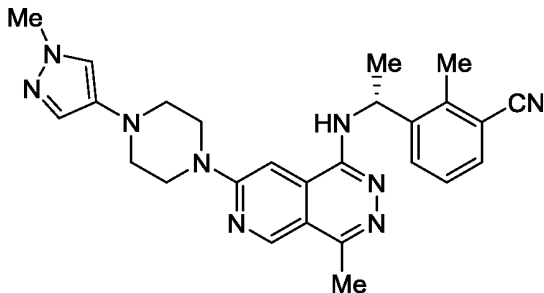
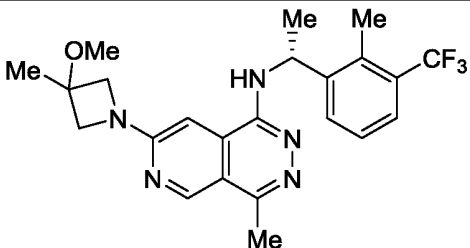
	3-((1 <i>R</i>)-1-((7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H), 4,80 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,91 - 3,87 (m, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,95 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 401,3.
12-24	 форматная соль 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,49 - 5,43 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,85 - 4,83 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,69 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,55 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 401,3.
12-25	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 5,44 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 388,2.

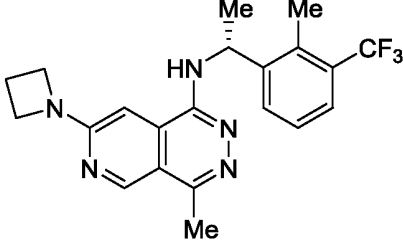
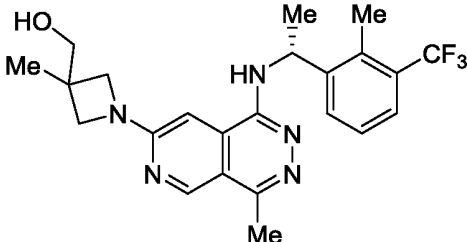
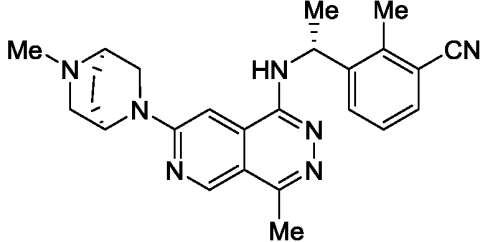
12-26	 форматная соль 4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 - 5,58 (m, 1H), 4,88 - 4,69 (m, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 471,2.
12-27	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,02 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,63 (ушир.d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 4,42 (ушир.d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,75 (dt, <i>J</i> = 2,4, 11,6 Гц, 1H), 3,39 (t, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,18 (dt, <i>J</i> = 3,2, 12,8 Гц, 1H), 2,97 (ушир.d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 2,81 (ушир.d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 3H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,48 - 2,32 (m, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 444,2.

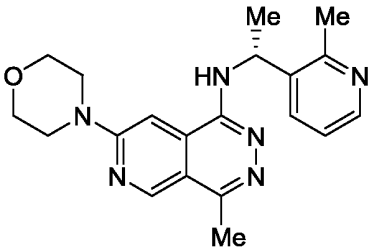
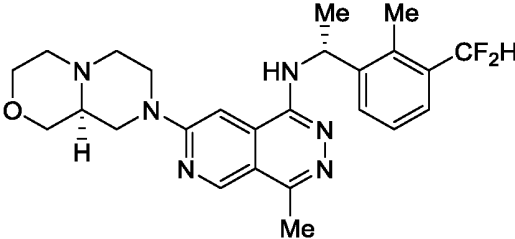
12-28	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,25 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 5,43 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,24 (ушир. t, J = 12,4 Гц, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (ушир. d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 430,3.
12-29	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 14,94 - 14,58 (m, 1H), 11,66 - 11,25 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,90 (ушир. d, J = 13,2 Гц, 2H), 4,21 - 3,92 (m, 4H), 3,55 (ушир. s, 1H), 3,18 (ушир. t, J = 12,8 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,44 - 2,19 (m, 2H), 2,08 (ушир. d, J = 10 Гц, 2H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,53 - 1,40 (m, 2H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 442,3.

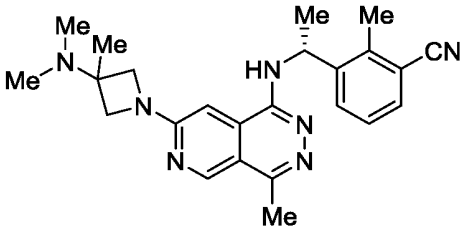
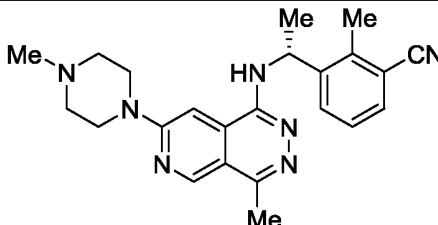
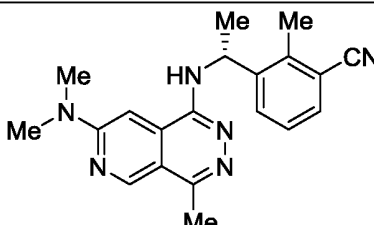
12-30	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,80 (ушир.s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,04 (ушир.d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (ушир.d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 389,2.
12-31	 гидрохлоридная соль 7-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-метил-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,65 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,18 - 1,94 (m, 4H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 458,1.
12-32	 (<i>R</i>)-2-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-5-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,40 - 4,14 (m, 5H), 3,23 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 4H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 471,1.

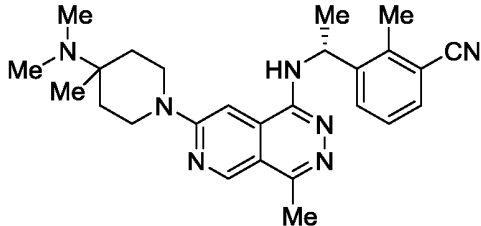
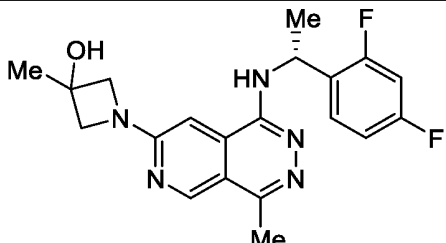
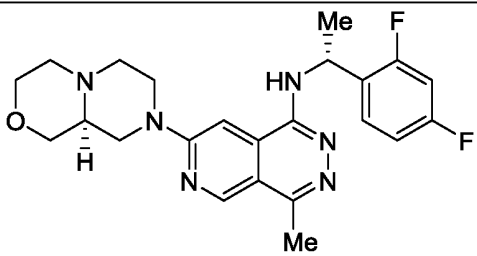
12-33	 (<i>R</i>)-7-(4-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,23 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 2H), 4,34 – 4,15 (m, 4H), 3,67 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 3,25 (t, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,70 – 2,59 (m, 4H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,23 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,62 – 1,48 (m, 2H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 485,2.
12-34	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,06 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,03 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,11 (ddt, <i>J</i> = 19,0, 13,5, 5,7 Гц, 5H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 423,2.
12-35	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-метил-5-оксо-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,19 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,1 Гц, 1H).

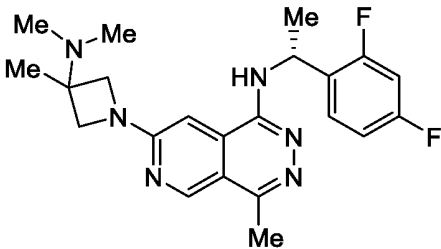
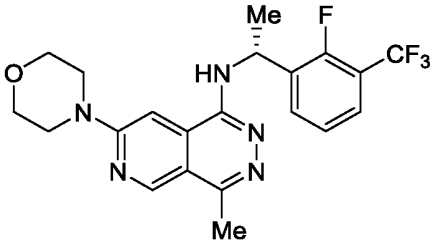
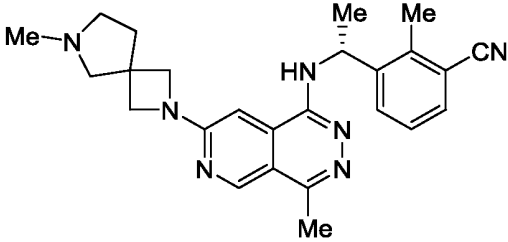
	<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	2H), 4,05 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,68 – 2,64 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,33 (p, $J = 1,8$ Гц, 1H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 442,2.
12-36	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,54 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,01 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 468,3.
12-37	 (<i>R</i>)-7-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,59 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 446,4.

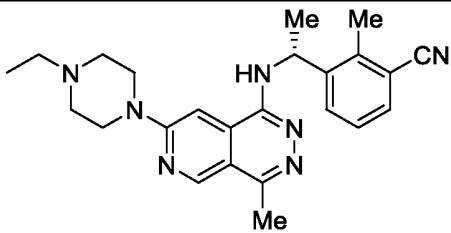
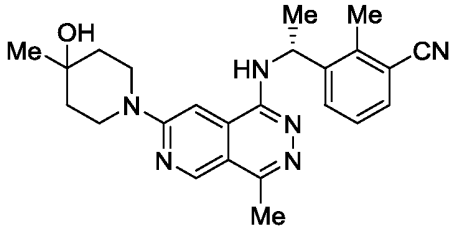
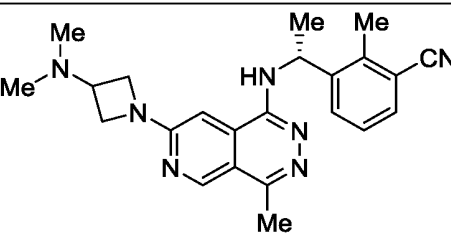
12-38	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(азетидин-1-ил)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,49 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 7,7 Гц, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,68 – 2,50 (m, 5H), 1,65 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 402,2.
12-39	 (<i>R</i>)-(3-метил-1-(4-метил-1-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)азетидин-3-ил)метанол	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,15 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,49 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 9,6, 3,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 1,65 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 446,2.
12-40	 формиатная соль 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,55 – 5,51 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 3,86 – 3,83 (m, 1H), 3,47 – 3,44 (m, 1H), 3,02 – 3,00 (m, 2H), 2,90 – 2,85 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 – 2,07 (m,

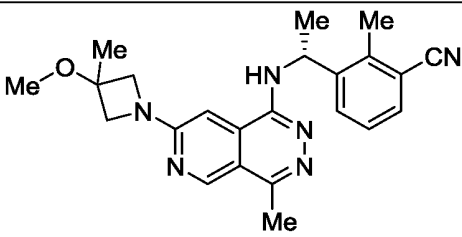
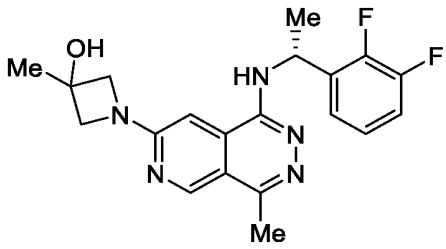
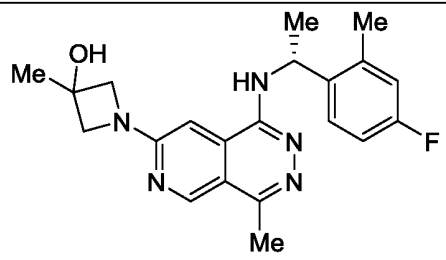
		1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 428,4.
12-41	 (<i>R</i>)-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метилпиридин-3-ил)этил)-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,02 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J = 5,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 3,86 – 3,81 (m, 4H), 3,79 – 3,73 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 365,3.
12-42	 формиатная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(<i>1H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,96$ (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,29 - 7,05 (m, 2H), 5,65 - 5,61 (m, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,06 (dt, $J = 12,4, 2,8$ Гц, 1H), 2,91 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 - 2,24 (m, 3H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 469,2.

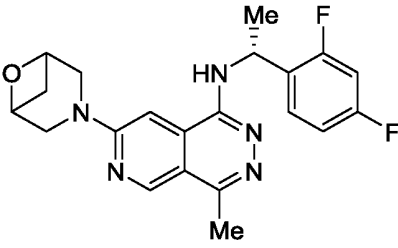
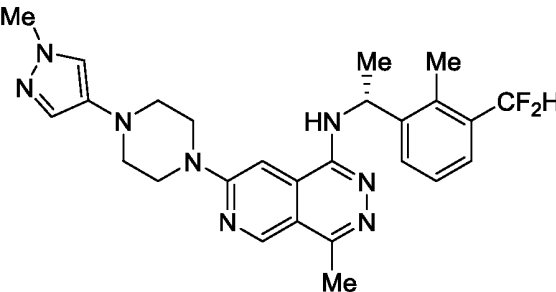
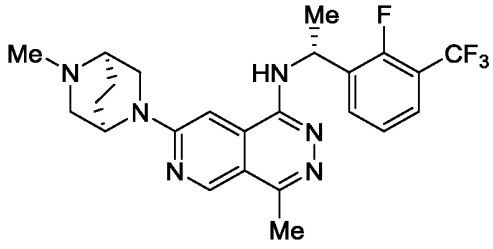
12-43	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,26 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,43 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,64 (ушир.dd, <i>J</i> = 4,4, 10,4 Гц, 2H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 4,4, 10,4 Гц, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 416,2.
12-44	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,02 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 7H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 402,3.
12-45	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(диметиламино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,96 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (ушир.s, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 347,2.

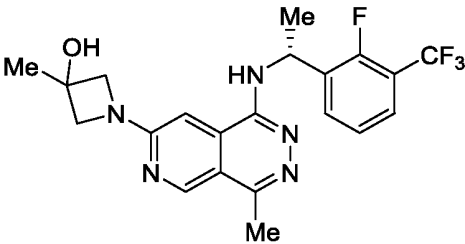
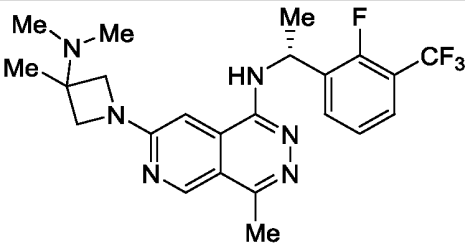
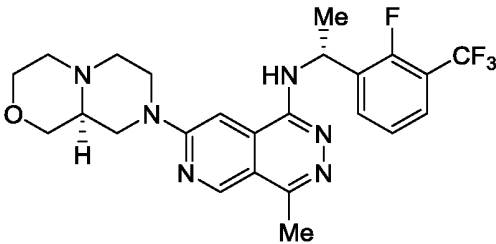
12-46	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,99 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,27 (ушир. d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2H), 3,45 (ddd, <i>J</i> = 4,4, 8,8, 13,2 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 444,5.
12-47	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(2,4-дифторфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ = 8,95 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 386,1.
12-48	 формиатная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1H)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амина	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ = 8,99 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,25-7,12 (m, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 1H), 5,59 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 3H), 2,29 -

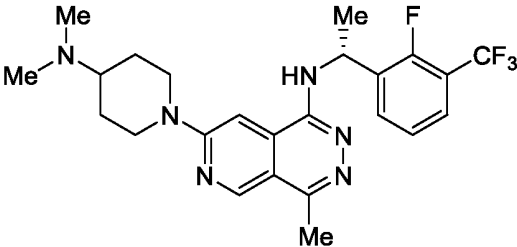
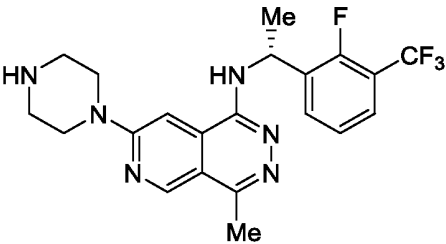
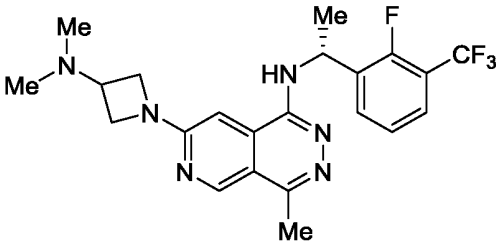
		2,15 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 441,4.
12-49	 формиатная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2,4-дифторфенил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): $\delta = 8,95$ (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 5,57 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,32 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 413,4.
12-50	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) $\delta = 9,03$ (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,68 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,81 - 3,76 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 436,2.
12-51	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) $\delta = 8,92$ (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H).

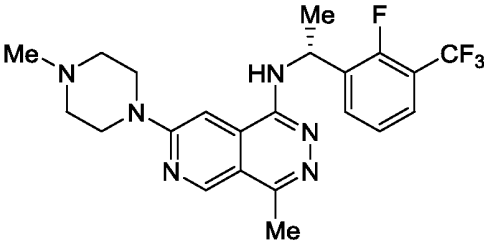
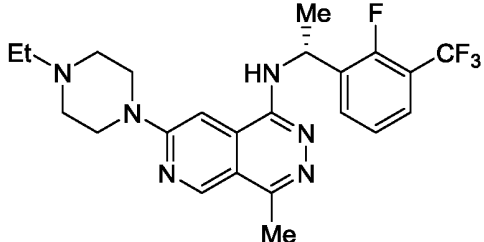
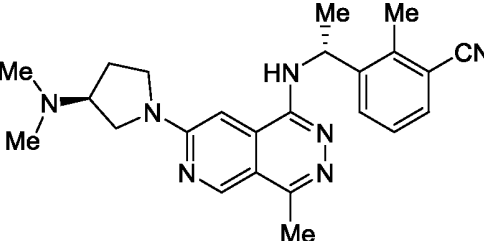
		3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 428,2.
12-52	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,44 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,08 (ушир.d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,80 (ушир.d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,63 (ушир.t, J = 12,8 Гц, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,24 (ушир.s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 416,2.
12-53	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,95 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 417,3.
12-54	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,26 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,43 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,63 (m, 2H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,44 (tt, J = 4,8, 7,6 Гц, 2H).

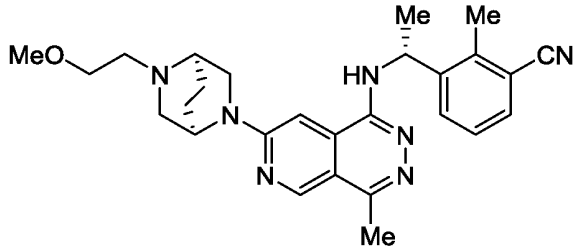
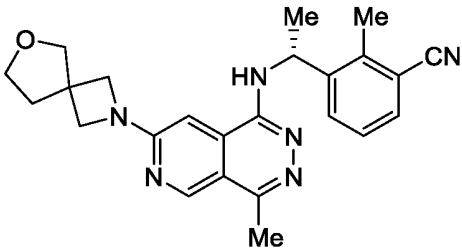
	метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	¹ H), 3,00 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 402,2.
12-55	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,18 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,40 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 2,8, 9,8 Гц, 2H), 4,13 (dd, <i>J</i> = 1,6, 10,0 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,62 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 403,2.
12-56	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(2,3-дифторфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,95 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,65 - 5,58 (m, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 386,0.
12-57	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,92 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 5,56 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 382,1.

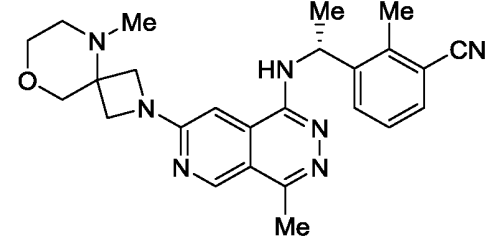
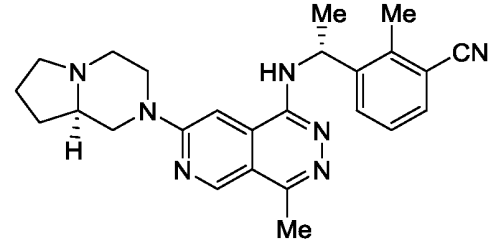
12-58	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,05 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 5,62 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 398,1.
12-59	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-метилфенил)этил)-4-метил-7-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,62 – 7,18 (m, 7H), 5,64 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,04 – 2,97 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 493,3.
12-60	 формиатная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,94 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 3,84 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,00 – 2,77 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,61

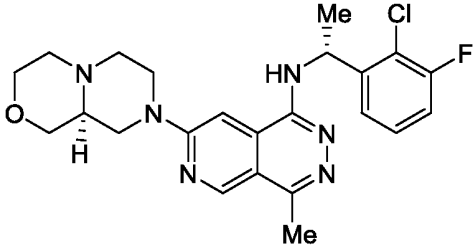
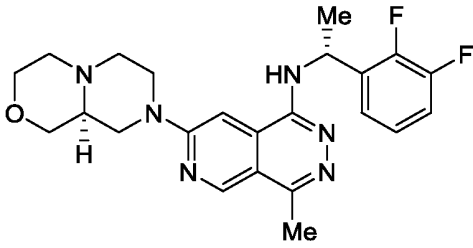
		(d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 475,0.
12-61	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,96$ (s, 1H), 7,69 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,67 – 5,59 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,50 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 436,1.
12-62	 формиатная соль (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,63 – 5,54 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,91 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,41 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 463,3.
12-63	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,02 (s, 1H), 7,65 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,68 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,93 – 3,71 (m, 3H), 3,38 (t, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,80 (d, $J =$

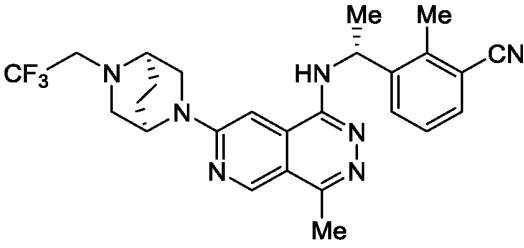
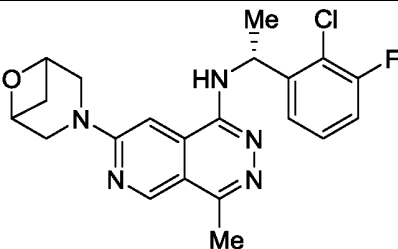
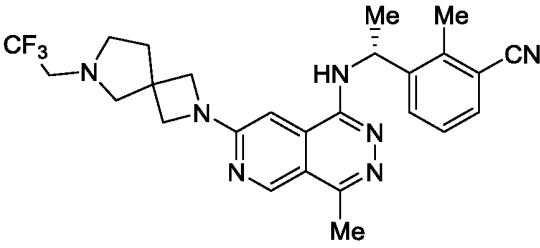
		11,6 Гц, 1H), 2,71 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 1,68 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 491,4.
12-64	 формиатная соль (<i>R</i>)-7-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,99$ (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,69 – 5,60 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J = 12,6$ Гц, 2H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,04 – 1,94 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,49 (q, $J = 12,4$ Гц, 2H). ЖХМС $[M+1]^+$: 477,3.
12-65	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,69 – 5,60 (m, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 4H), 3,10 – 3,02 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 435,3.
12-66	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,96$ (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,68 – 5,59 (m, 1H), 4,21 – 4,13

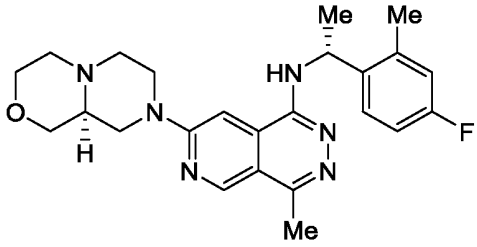
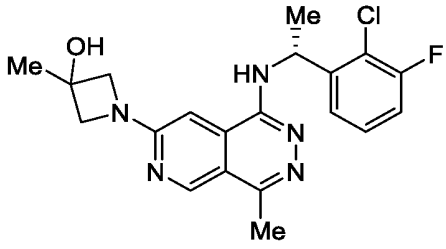
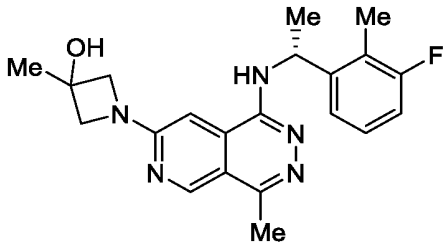
	фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-амин	(m, 2H), 3,94 – 3,86 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,16 (s, 5H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 449,3.
12-67	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,12$ (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,61 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,95 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,69 (d, $J = 2,9$ Гц, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 449,0.
12-68	 (<i>R</i>)-7-(4-этилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,10$ (s, 1H), 7,69 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,66 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,73 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,71 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 463,0.
12-69	 3-(((<i>R</i>)-1-(((<i>S</i>)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,95$ (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 1,4$ Гц, 0H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,58 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 3H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 9H), 3,04

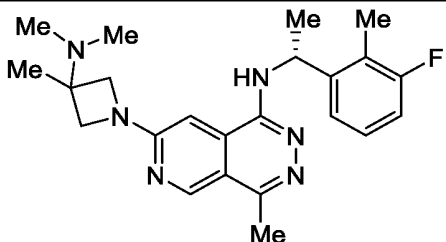
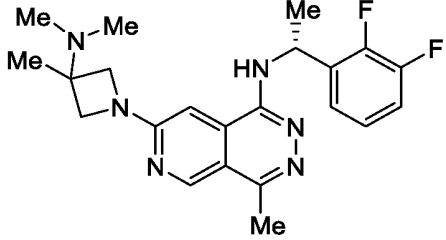
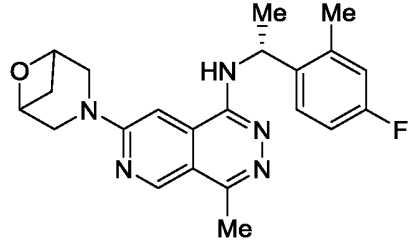
		– 2,97 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 7H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,9$ Гц, 4H). ЖХМС $[M+1]^+$: 416,3.
12-70	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,17 - 9,14$ (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 5,47 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,64 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,57 (ушир.s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,23 – 3,08 (m, 3H), 2,33 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 2,03 (t, $J = 8,3$ Гц, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 472,3.
12-71	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 14,73$ (s, 1H), 9,24 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 5,34 – 5,29 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 415,2.

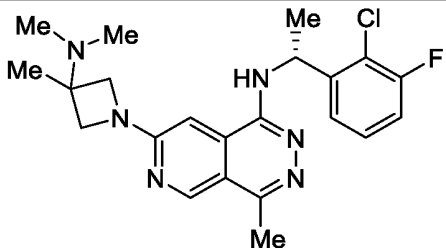
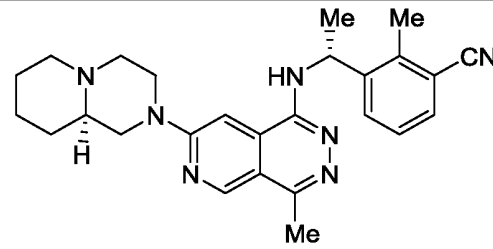
12-72	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(5-метил-8-окса-2,5-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2H), 3,89 (dd, <i>J</i> = 10,0, 2,9 Гц, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]⁺: 444,2.
12-73	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>R</i>)-гексагидропирроло[1,2-<i>a</i>]пиазин-2(1H)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,99 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,71 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,41 – 2,13 (m, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,94 – 1,83. (m, 1H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 1H). ЖХМС [M+1]⁺: 428,2.

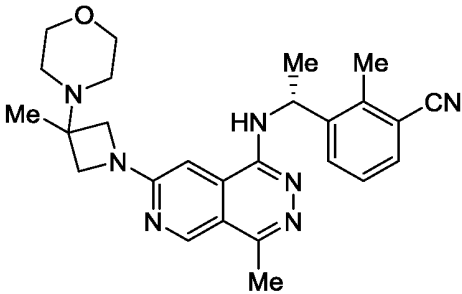
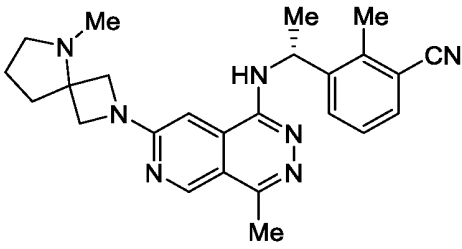
12-74	 формиатная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-хлор-3-фторфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,13 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 5,62 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,37 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,31 – 3,20 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 1,65 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 457,2.
12-75	 формиатная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,99 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 5,67 – 5,59 (m, 1H), 4,44 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,14 – 3,02 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,73 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 – 2,18 (m, 3H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 441,1.

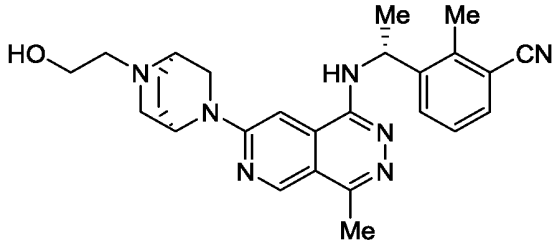
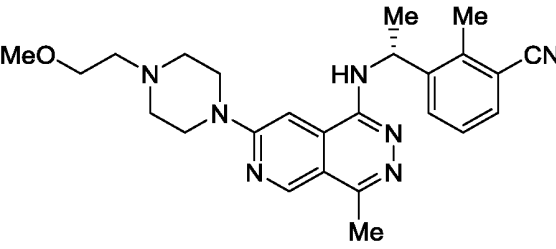
12-76	 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(2,2,2-трифторэтил)-2,5-диазацикло[2.2.2]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,93 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,13 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 496,0.
12-77	 формиатная соль 7-(6-окса-3-азацикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-хлор-3-фторфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,17 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 5,68 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 3,88 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 414,2.
12-78	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,97 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,48 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 4H), 3,32 – 3,25 (m,

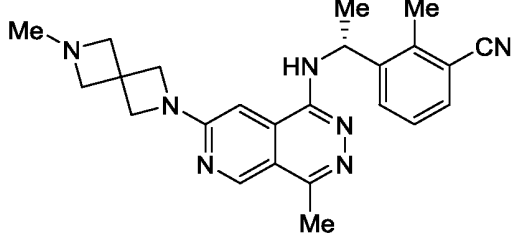
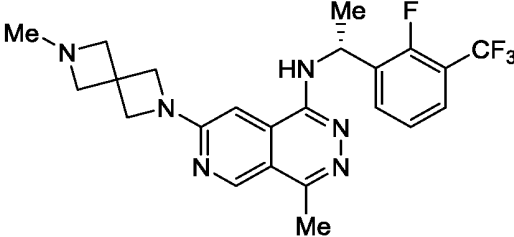
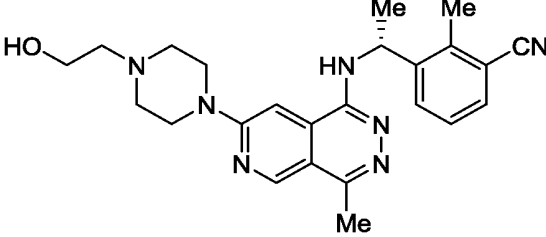
	диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	2H), 3,00 (s, 2H), 2,80 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 496,4.
12-79	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 9,25 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,6, 5,8$ Гц, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 5,40 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,98 – 3,69 (m, 3H), 3,51 – 3,37 (m, 4H), 3,22 – 2,86 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,68 – 2,53 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 437,3.
12-80	 формиатная соль (<i>R</i>)-1-(1-((1-(2-хлор-3-фторфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ола	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 9,06 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 5,63 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 4,08 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,60 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 402,2.
12-81	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta =$ 8,94 – 8,89 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 6,86 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,58 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,62 – 1,56

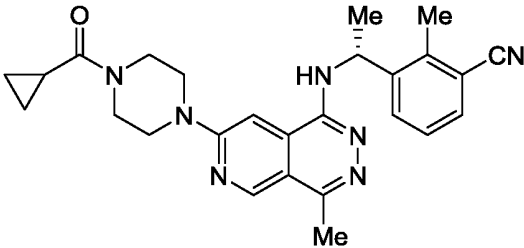
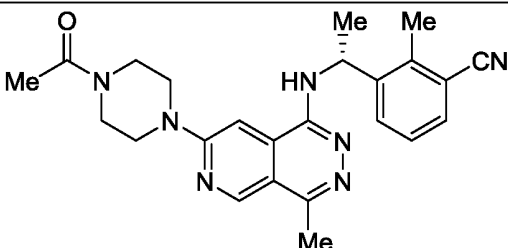
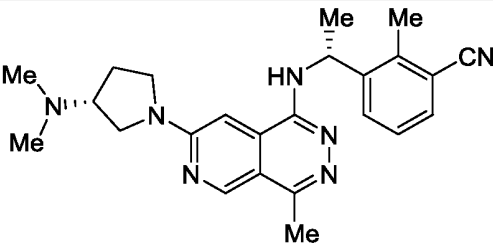
	метилазетидин-3-ол	(m, 6H). ЖХМС $[M+1]^+$: 382,3.
12-82	 дигидрохлоридная соль (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 14,91 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 6,86 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 5,23 – 5,11 (m, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 2H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 409,2.
12-83	 формиатная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,97 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 8,2, 4,3 Гц, 2H), 3,85 – 3,78 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 413,1.
12-84	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,19 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 5,9 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 5,48 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС

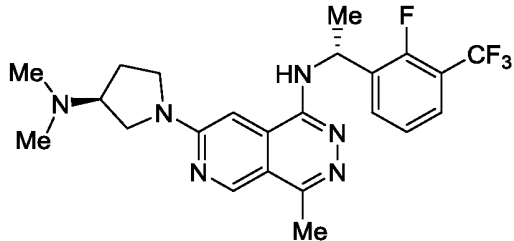
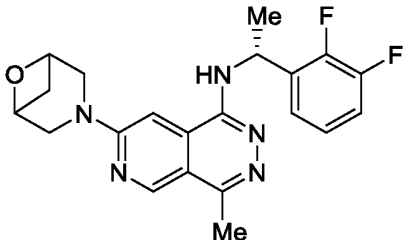
		$[M+1]^+$: 394,3.
12-85	 формиатная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-хлор-3-фторфенил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,03 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 5,65 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,65 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 429,2.
12-86	 формиатная соль 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-((<i>R</i>)-октагидро-2<i>H</i>-пиридо[1,2-<i>a</i>]пиразин-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,09 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,54 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 13,2, 10,7 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (td, J = 12,0, 3,3 Гц, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,33

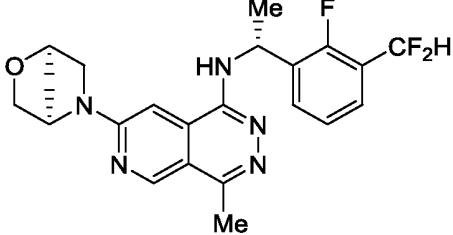
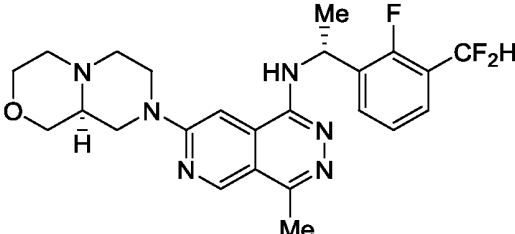
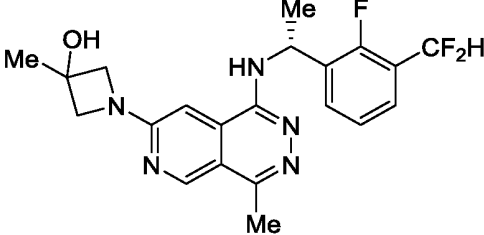
		(m, 2H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 442,3.
12-87	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(3-метил-3-морфолиноазетидин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,04 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 2H), 3,78 – 3,71 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,61 – 2,49 (m, 4H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 458,3.
12-88	 (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,95 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 9,2, 3,3 Гц, 2H), 3,99 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 428,2.

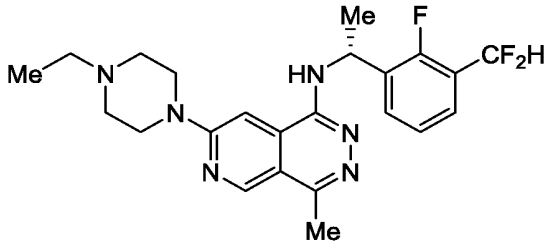
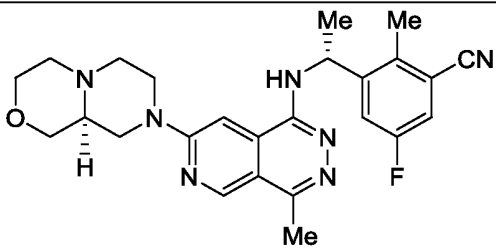
12-89	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(2-гидроксиэтил)-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-4- метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1- ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,47 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,14 (dt, <i>J</i> = 12,8, 2,7 Гц, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 4H), 3,45 – 3,41 (m, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,39 – 2,34 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,67 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]⁺: 458,2.
12-90	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)- 4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1- ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,97 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 4H), 3,60 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,69 – 2,64 (m, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]⁺: 446,2.

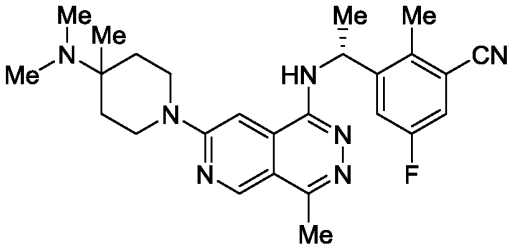
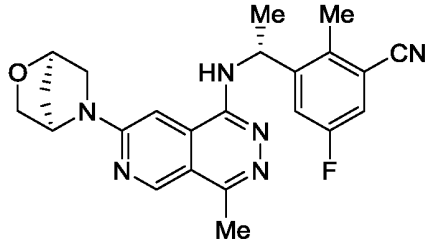
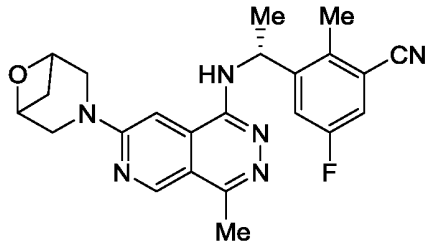
12-91	 формиатная соль (<i>R</i>)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,11 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,47 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,36 (s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 414,1.
12-92	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,95 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,69 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 461,6.
12-93	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,98 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,58 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 4H), 3,76 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 9H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 432,2.

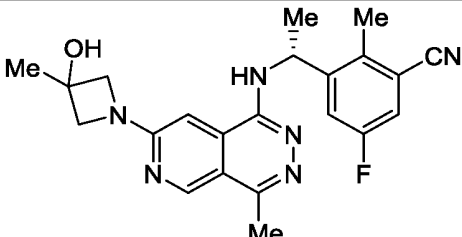
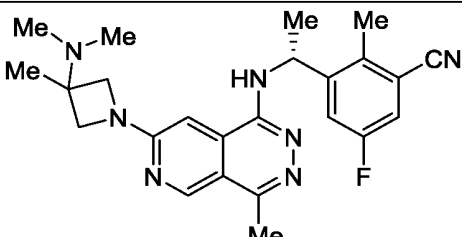
12-94	 формиатная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,12 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,54 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 15,7 Гц, 4H), 3,84 (d, J = 24,5 Гц, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 2H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 456,2.
12-95	 формиатная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,10 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,50 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 430,1.
12-96	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>R</i>)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,96 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,06 –

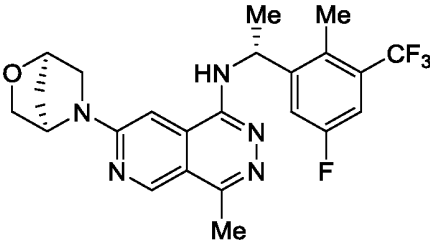
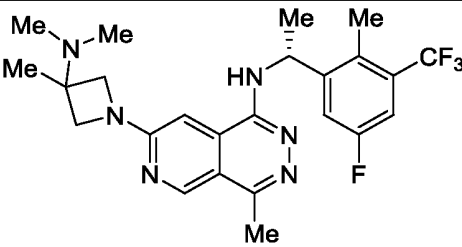
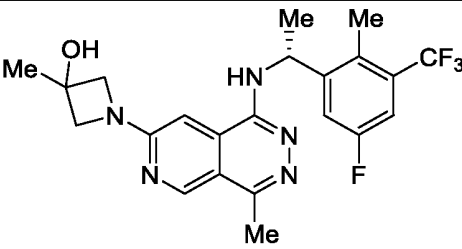
		2,96 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 7H), 2,07 – 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 416,2.
12-97	 формиатная соль 7-((<i>S</i>)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,97$ (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,68 – 5,61 (m, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 7H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 463,2.
12-98	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,08$ (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 5,70 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 398,0.

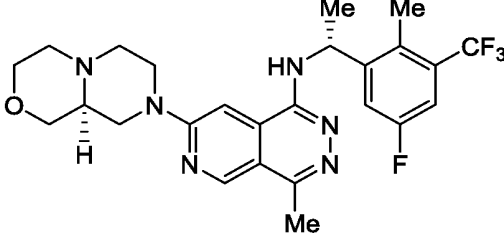
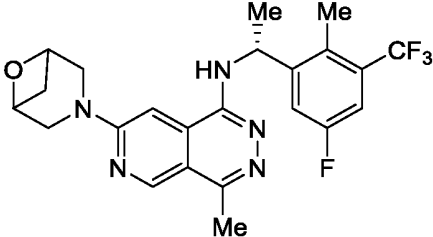
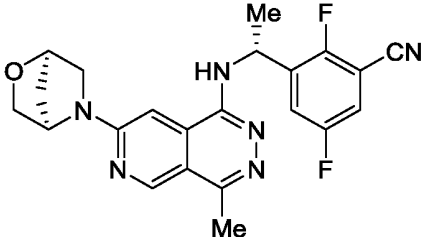
12-99	 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,97 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,43 (dt, J = 28,4, 8,1 Гц, 2H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 5,70 – 5,58 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 430,1.
12-100	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,50 – 7,08 (m, 4H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,17 (m, 3H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 473,3.
12-101	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,60 (d, J =

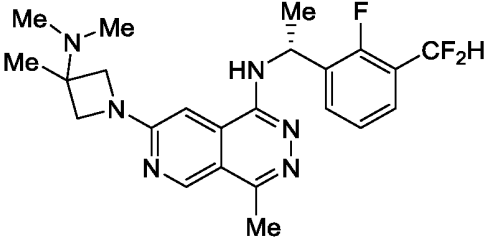
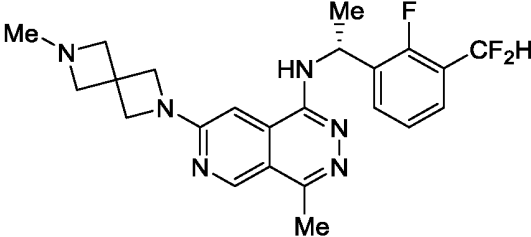
	<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	7,0 Гц, 3H), 1,50 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 418,0.
12-102	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-7-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 9,00 (s, 1H), 7,60 – 7,10 (m, 5H), 5,70 – 5,60 (m, 1H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 4H), 2,57 – 2,53 (m, 7H), 2,42 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 445,7.
12-103	 формиатная соль 5-фтор-3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,8 Гц, 1H), 5,46 – 5,36 (m, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,03 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,47 – 2,29 (m, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 462,2.

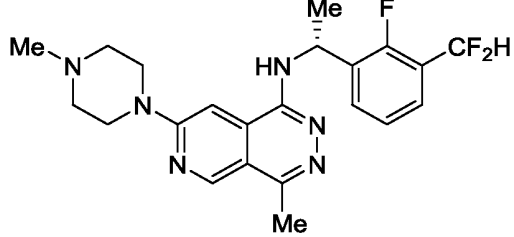
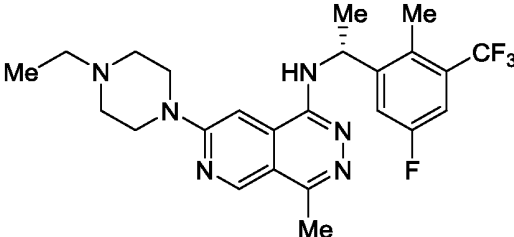
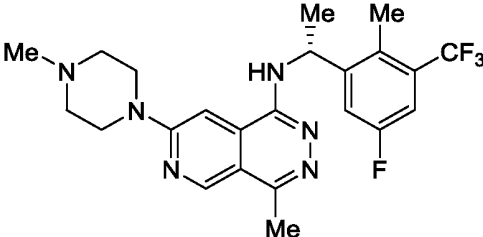
12-104	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-фтор-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,00 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 5,59 – 5,49 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,79 – 1,75 (m, 4H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,13 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 462,4.
12-105	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-фтор-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 10,0, 2,8 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 7,9, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,58 – 5,48 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,51 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 419,3.
12-106	 форматная соль 3-((1<i>R</i>)-1-((7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-фтор-2-метилбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,17 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 2,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,53 – 5,43 (m, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 1,64 (d,

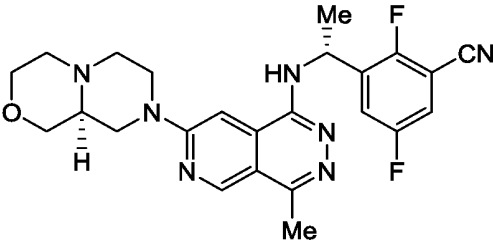
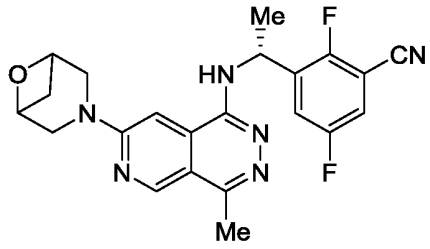
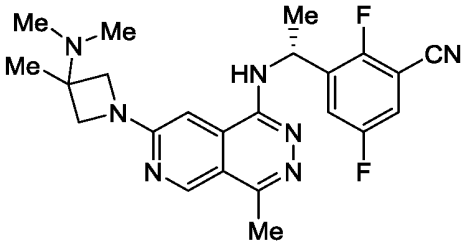
		$J = 7,0 \text{ Гц, } 3\text{H}$). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 419,2.
12-107	 (<i>R</i>)-5-фтор-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,02$ (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,8$, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,9$, 2,9 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,47 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 1,7$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 407,2.
12-108	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-фтор-2-метилбензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,95$ (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,9$, 2,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,9$, 2,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,58 – 5,48 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,45 (s, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 434,2.

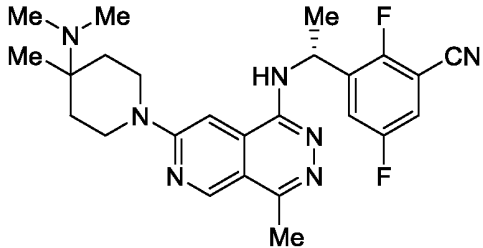
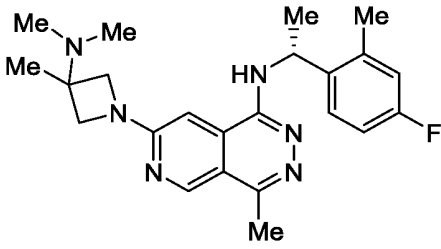
12-109	 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,00 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 462,0.
12-110	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,98 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,8 Гц, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 2H), 3,97 – 3,89 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 477,0.
12-111	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,96 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,64 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,4 Гц, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,7 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,65 – 1,59 (m, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 450,4.

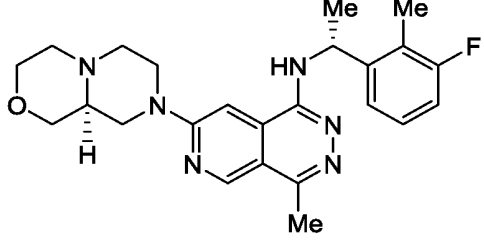
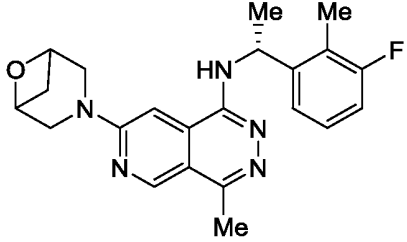
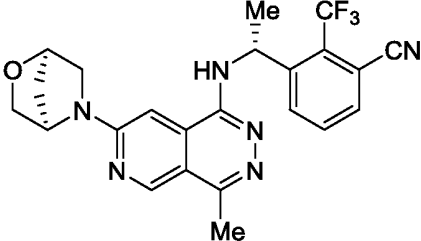
12-112	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,04 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,69 – 5,61 (m, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,48 – 2,32 (m, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 505,5.
12-113	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,08 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 462,0.
12-114	 форматная соль 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2,5-дифторбензонитрила	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,60 – 5,51 (m, 1H), 5,25 – 5,20 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,75 – 3,68 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (s,

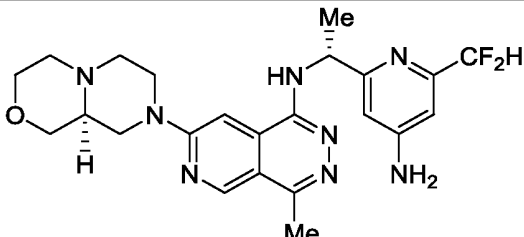
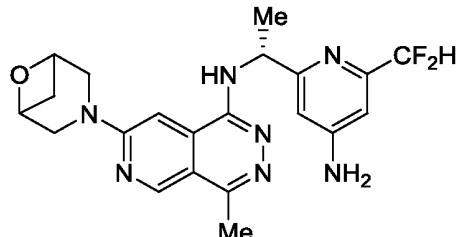
		2H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 423,2.
12-115	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,70 – 5,58 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 8,2, 4,8$ Гц, 2H), 3,81 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,33 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 445,1.
12-116	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-4-метил-7-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,94 (s, 1H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,21 – 6,85 (m, 3H), 5,68 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 443,5.

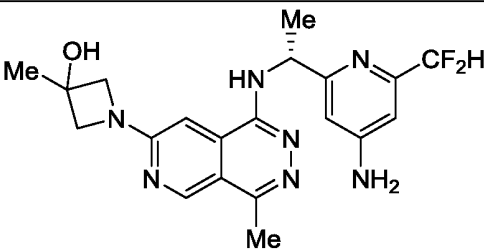
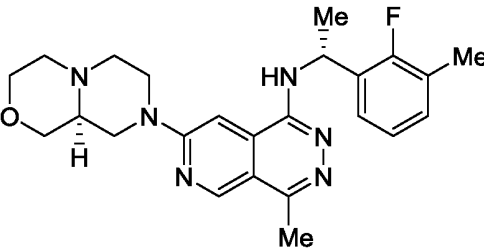
12-117	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 8,99 (s, 1H), 7,61 – 7,08 (m, 7H), 5,70 – 5,60 (m, 1H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 431,2.
12-118	 (<i>R</i>)-7-(4-этилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,03 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,64 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 2,70 – 2,65 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 477,6.
12-119	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,04 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 5,64 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 2,67 – 2,58 (m, 10H), 2,40 (s, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 463,4.

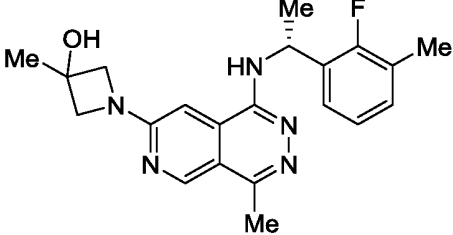
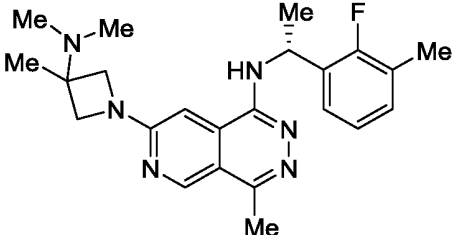
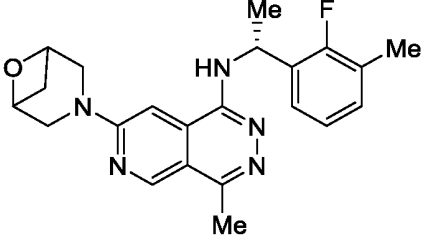
12-120	 2,5-дифтор-3-((<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,20 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 9,3, 5,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 9,4, 5,7 Гц, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,77 – 4,72 (m, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (td, <i>J</i> = 11,5, 2,4 Гц, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,01 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 466,3.
12-121	 3-((1<i>R</i>)-1-((7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2,5-дифторбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,10 (s, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,62 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,06 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 423,1.
12-122	 формиатная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,09 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 2,71 (s,

	метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2,5-дифторбензонитрила	3H), 2,34 (s, 6H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 438,2.
12-123	 форматная соль (<i>R</i>)-3-(1-((7-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2,5-дифторбензонитрила	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,07$ (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,2, 5,1$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,5, 5,7$ Гц, 1H), 5,55 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 5H), 2,75 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 466,3.
12-124	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,94$ (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 2H), 5,56 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,59 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,44 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 409,4.

12-125	 дигидрохлоридная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ = 15,02 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 5,39 – 5,31 (m, 1H), 5,15 – 5,03 (m, 2H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 3H), 3,35 – 3,06 (m, 2H), 3,59 – 3,55 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,66 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 473,3.
12-126	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-фтор-2-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,04 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 5,62 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 – 2,35 (m, 3H), 2,02 (d, 1H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 394,3.
12-127	 3-((<i>R</i>)-1-((7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,72 (q, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 5,16 (ушир.s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 3,87 (d,

	метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)бензонитрил	$J = 7,2$ Гц, 1H), 3,69 (dd, $J = 1,2, 10,0$ Гц, 1H), 3,52 (ушир. d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 455,3.
12-128	 N-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,99$ (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,67 (q, $J = 2,2$ Гц, 2H), 6,49 (t, $J = 55,6$ Гц, 1H), 5,28 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,72 (td, $J = 11,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,36 (t, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,15 (td, $J = 12,6, 3,1$ Гц, 1H), 2,94 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,78 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,46 – 2,29 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 471,5.
12-129	 N-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,06$ (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,73 – 6,68 (m, 2H), 6,52 (t, $J = 55,7$ Гц, 1H), 5,33 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,82 (dd, $J = 12,7, 5,2$ Гц, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

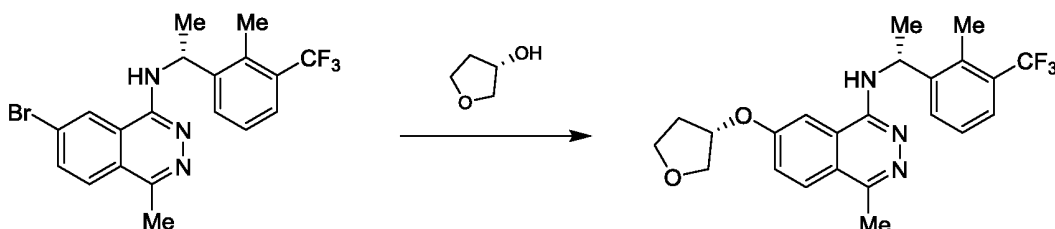
		ЖХМС [M+1] ⁺ : 428,4.
12-130	 (R)-1-(1-((1-(4-амино-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,92 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,52 (t, J = 55,6 Гц, 1H), 5,29 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,60 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 416,4.
12-131	 N-((R)-1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-7-((S)-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ = 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,21 - 3,20 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,91 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,57- 2,56 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 437,1.

12-132	 (<i>R</i>)-1-(1-((1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-7-ил)-3-метилазетидин-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,64 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,49 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 382,3.
12-133	 (<i>R</i>)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 0H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 6,96 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,62 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,89 (dd, $J = 8,2, 5,2$ Гц, 2H), 3,79 (dd, $J = 8,1, 3,2$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,32 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 409,4.
12-134	 7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-фтор-3-метилфенил)этил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,04 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,96 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,67 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1,57 (d, $J = 7,0$ Гц,

		3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 394,0.

Пример 13-1

4-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин



5 [0542] В раствор (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фталазин-1-амин (70,0 мг, 164 мкмоль, 1,00 экв.) в толуоле (1,00 мл) добавляли гидрид натрия (13,2 мг, 329 мкмоль, 60,0% в минеральном масле, 2,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота, затем в смесь добавляли (*S*)-тетрагидрофуран-3-ол (43,6 мг, 494 мкмоль, 3,00 экв.),

10 Pd₂(dba)₃ (15,1 мг, 16,5 мкмоль, 0,10 экв.) и Tol-BINAP (22,4 мг, 33,0 мкмоль, 0,20 экв.). Нагревали реакционную смесь до 100°C и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. После этого охлаждали смесь до 25°C, медленно гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (30,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30,0 мл), сушили над

15 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода с 0,04% HCl, фаза В: ацетонитрил; градиент В%: 30%-52%) с получением 4-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин (6,31

20 мг, 14,0 мкмоль, выход 8,5%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 432,1

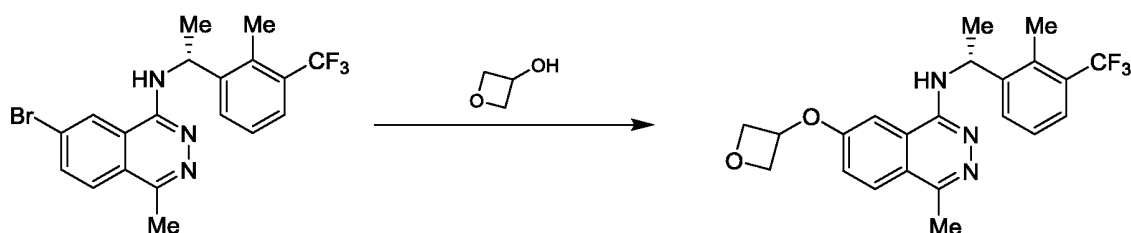
[0543] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 15,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,90 - 8,34 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,52 - 5,47 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,45 - 2,43 (m, 1H), 2,08 - 2,06 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

5 [0544] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 3 мкм, 0,46 см внутр.диам. $\times$ 5 см L; подвижная фаза: MeOH (0,05% изопропиламина); градиент: В в А, от 10% до 40% в течение 3 минут; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм

Пример 13-2

(*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(оксетан-3-илокси)фалазин-1-амин

10



15

[0545] 3 раза дегазировали и продували азотом смесь (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин (100 мг, 236 мкмоль, 1,00 экв.), оксетан-3-ола (26,2 мг, 354 мкмоль, 1,50 экв.), *трет*-бутоксид натрия (68,0 мг, 707 мкмоль, 3,00 экв.) и [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладия; ди-*трет*-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (18,7 мг, 23,6 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (2,00 мл), затем перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Фильтровали смесь и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол = 20/1), затем очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 мм $\times$ 10 мкм; подвижные фазы: фаза А: вода (0,225% ТФУК), фаза В: ацетонитрил; градиент фазы В: 17%-47%) с получением (*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(оксетан-3-илокси)фалазин-1-амин (5,20 мг, 12,4 мкмоль, выход 5,25%, чистота 99,4%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 418,0.

20

25

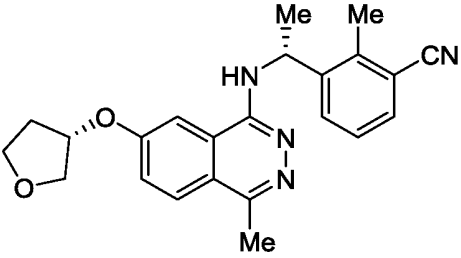
[0546] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,69 - 5,59

(m, 2H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

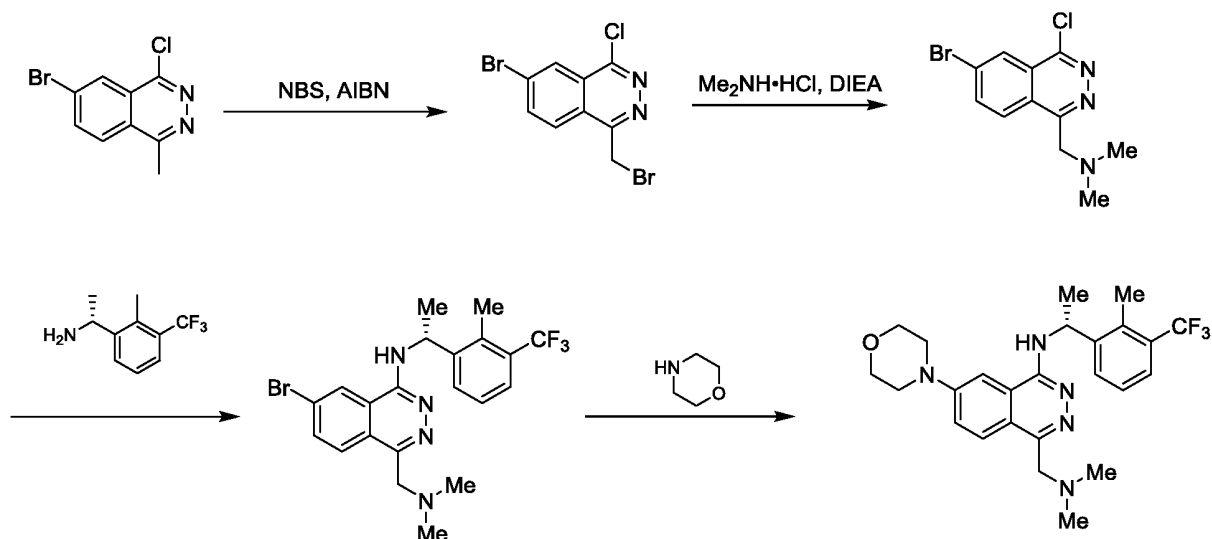
[0547] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 13-1 и 13-2, получали следующее соединение

5 формулы (I) согласно примеру 13-3, показанное в таблице 13.

Таблица 13

№ пр.	Структура	Спектральные данные
13-3	 2-метил-3-((<i>R</i>)-1-((4-метил-7-(((<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) = 8,04 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 389,1.

Пример 14-1



10 [0548] Стадия А: В раствор 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) в хлороформе (8,00 мл) добавляли NBS (380 мг, 2,14 ммоль, 1,10 экв.) и AIBN (48,0

мг, 0,29 ммоль, 0,15 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 3 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (25,0 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

5 путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 6-бром-1-(бромметил)-4-хлорфалазина (180 мг, 535 мкмоль, выход 27,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 336,6.

[0549] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,52 - 8,50 (m, 1H), 8,41 (dd, *J* = 1,2, 3,6 Гц, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,31 (s, 1H).

10

[0550] Стадия В: В раствор диметиламина (48,2 мг, 1,07 ммоль, 0,05 мл, 2,00 экв., соль HCl) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (207 мг, 1,61 ммоль, 0,28 мл, 3,00 экв.), затем в реакционную смесь добавляли 6-бром-1-(бромметил)-4-хлорфалазин (180 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение

15 12 часов. Разбавляли смесь водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f = 0,4) с получением 1-(6-бром-4-хлорфалазин-1-ил)-*N,N*-

20 диметилметанамина (80,0 мг, 266 мкмоль, выход 49,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 301,9

[0551] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,22 (s, 6H).

[0552] Стадия С: В раствор 1-(6-бром-4-хлорфалазин-1-ил)-*N,N*-диметилметанамина (120 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (89,2 мг, 0,44 ммоль, 1,10 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) добавляли фторид калия (69,6 мг, 1,20 ммоль, 0,03 мл, 3,00 экв.), затем перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные

25 органические слои соевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

30

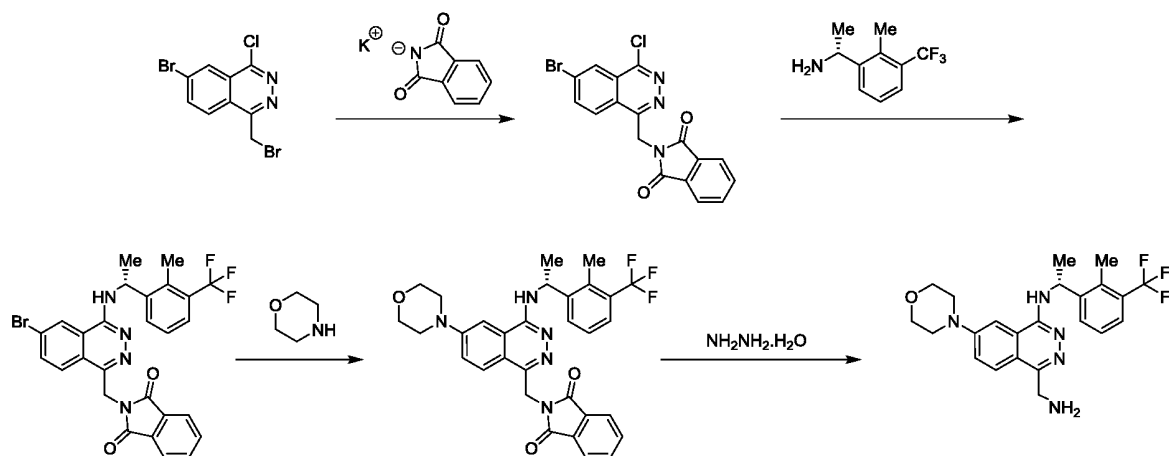
Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f = 0,2) с получением (*R*)-7-бром-4-((диметиламино)метил)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин (90,0 мг, 192 мкмоль, выход 48,2%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 467,0.

- 5 [0553] Стадия D: В раствор (*R*)-7-бром-4-((диметиламино)метил)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин (60,0 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), морфолина (28,0 мг, 0,32 ммоль, 0,03 мл, 2,50 экв.), карбоната цезия (125 мг, 0,39 ммоль, 3,00 экв.) и RuPhos (12,0 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,8 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), затем 3 раза дегазировали и продували азотом и перемешивали
- 10 реакцию смесь при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакцию смесь до 25°C, разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (25,0 мл $\times$ 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 ,
- 15 петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением (*R*)-4-((диметиламино)метил)-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин (5,75 мг, 12,1 мкмоль, выход 9,45%, чистота 99,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 474,3.

- [0554] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H),
- 20 7,62 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,52 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 4H), 3,45 - 3,40 (m, 4H), 3,31 (ушир.s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (ушир.s, 6H), 1,56 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

- [0555] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 50 $\times$ 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм, подвижная фаза: фаза А CO_2 , и фаза В MeOH (0,05% ДЭА), элюирование с градиентом: MeOH (0,05% ДЭА) в
- 25 CO_2 , от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин, детектор: PDA, темп. колонки: 35°C, противодавление: 100 бар (10 МПа).

Пример 14-2



[0556] Стадия А: В смесь 6-бром-1-(бромметил)-4-хлорфалазина (150 мг, 446 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (15,0 мл) добавляли фталимид калия (116 мг, 624 мкмоль, 1,40 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 85°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C. Затем разбавляли смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 5 / 1) с получением 2-((6-бром-4-хлорфалазин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (150 мг, 373 мкмоль, выход 83,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 404,0.

[0557] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,55 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 5,60 (s, 2H).

[0558] Стадия В: В раствор 2-((6-бром-4-хлорфалазин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (130 мг, 323 мкмоль, 1,00 экв.) и (*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (65,6 мг, 323 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (7,00 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (125 мг, 969 мкмоль, 169 мкл, 3,00 экв.) и фторид калия (56,3 мг, 969 мкмоль, 22,7 мкл, 3,00 экв.) и перемешивали при 130°C в течение 12 часов в герметично закрытой пробирке. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и разбавляли водой (50,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат

= 5 / 1) с получением (*R*)-2-((6-бром-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-1-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона (130 мг, 228 мкмоль, выход 70,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 472,2.

[0559] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,91 (s, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 7,97 - 7,80 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,72 - 5,60 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

[0560] Стадия С: В раствор (*R*)-2-((6-бром-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-амино)фталазин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 176 мкмоль, 1,00 экв.) и морфолина (61,2 мг, 703 мкмоль, 61,8 мкл, 4,00 экв.) в метилбензоле (10,0 мл) добавляли

10 BINAP (21,9 мг, 35,1 мкмоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (172 мг, 527 мкмоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,1 мг, 17,6 мкмоль, 0,10 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. Взаимодействие завершилось, охлаждали до 25°C. Гасили реакцию водой (50,0 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (100 мл), сушили над

15 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = 1 / 1) с получением (*R*)-2-((4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-морфолинофталазин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-

20 диона (65,0 мг, 113 мкмоль, выход 64,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 576,3.

[0561] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,03 (ушир.d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 4H), 7,74 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,65 (ушир.s, 2H), 7,51 (ушир.d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,31 (ушир.t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

25 [0562] Стадия D: В раствор (*R*)-2-((4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-морфолинофталазин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (60,0 мг, 104 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (6,00 мл) добавляли гидрат гидразина (47,0 мг, 938 мкмоль, 45,6 мкл, 9,00 экв.) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа, затем гасили реакцию водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3). Промывали

30 объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода (0,04% HCl) / CH₃CN) с получением (*R*)-4-(аминометил)-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин (5,81 мг, 13,0 мкмоль, выход 12,5%, гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 446,1.

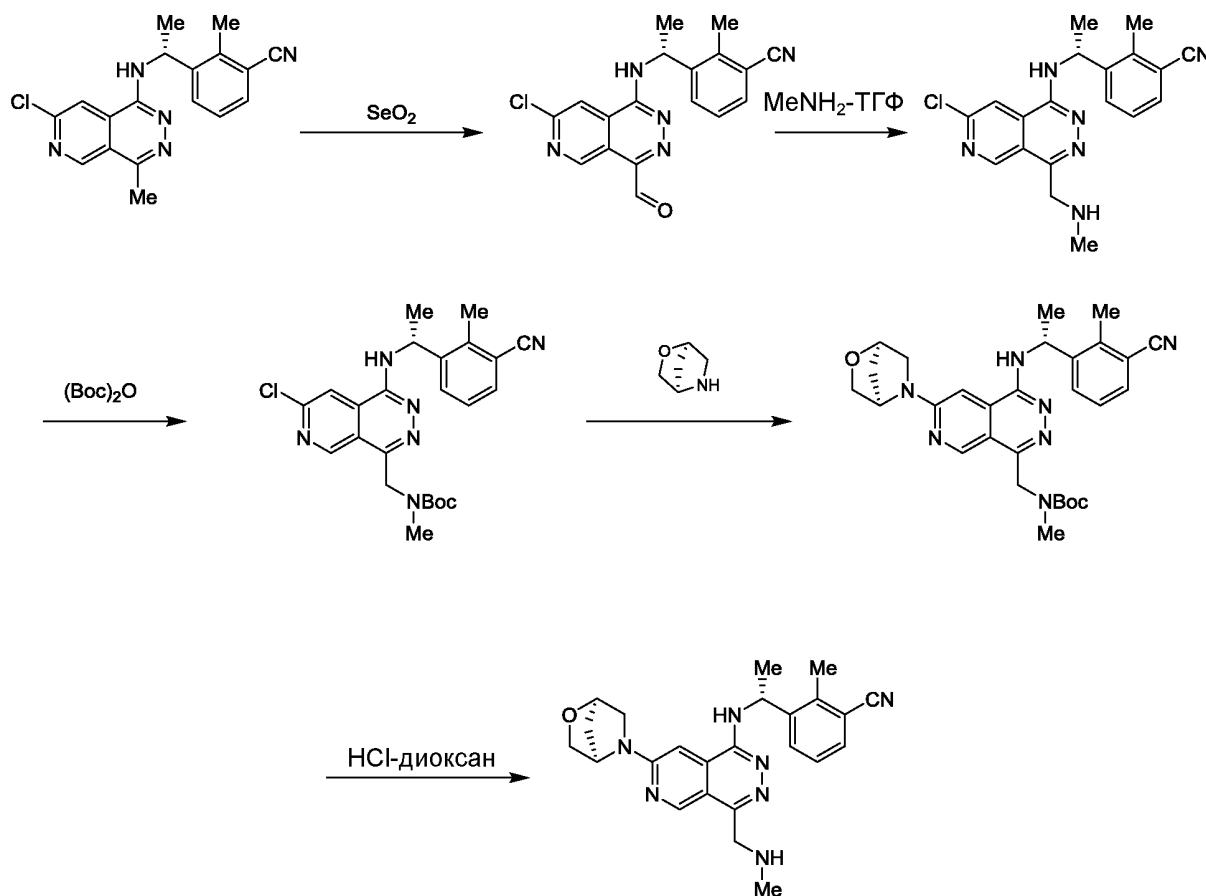
5 [0563] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,62 (ушир.s, 3H), 8,12 (ушир.s, 2H), 7,79 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (ушир.d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (ушир.t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,66 (ушир.d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,56 (ушир.s, 2H), 3,81 (ушир.t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,62 (ушир.s, 4H), 2,53 (m, 3H), 1,70 (ушир.d, J = 5,6 Гц, 3H).

Пример 14-3

10

3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-

((метиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил



[0564] Стадия А: В раствор (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)-этил)-2-метилбензонитрила (30,0 мг, 88,8 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляли диоксид селена (19,7 мг, 178 мкмоль, 19,3 мкл, 2,00 экв.) и перемешивали

15

смесь при 100°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-формилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (16,0 мг, 45,5 мкмоль, выход 51,2%)

5 в виде желтого твердого вещества.

[0565] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,09 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,78 (ушир.d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (ушир.d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (ушир.t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,81 (ушир.d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,63 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0566] Стадия В: В раствор (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-формилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (106 мг, 301 мкмоль, 1,00 экв.) и раствора метиламина в тетрагидрофуране (2,0 М, 360 мкл, 2,39 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляли уксусную кислоту (1,81 мг, 30,1 мкмоль, 1,72 мкл, 0,10 экв.) и перемешивали смесь при 50°C в течение 30 минут. После этого добавляли триацетоксиборгидрид натрия (192 мг, 904 мкмоль, 3,00 экв.) и быстро выливали смесь в воду (5,00 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (10,0 мл × 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-((метиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (65,0 мг, 177 мкмоль, выход 58,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺:
20 367,2.

[0567] Стадия С: В раствор (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-((метиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (34,0 мг, 92,7 мкмоль, 1,00 экв.) и (Вос)₂O (22,3 мг, 102 мкмоль, 23,4 мкл, 1,10 экв.) в ДХМ (0,50 мл) добавляли DMAP (1,13 мг, 9,27 мкмоль, 0,10 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 2:1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-((7-хлор-1-((1-(3-циано-2-метилфенил)этил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-ил)метил)(метил)карбамата (35,0 мг, 75,0 мкмоль, выход 80,9%) в виде желтого твердого вещества.

[0568] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,43 (ушир.s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 5,68 - 5,62 (m, 1H), 2,78 - 2,75 (m, 5H), 1,63 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,49 - 1,41 (m, 9H), 1,22 (s, 3H).

[0569] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-((7-хлор-1-((1-(3-циано-2-метилфенил)этил)-амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-ил)метил)(метил)карбамата (30,0 мг, 64,3 мкмоль, 1,00 экв.) и ((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (7,01 мг, 51,7 мкмоль, 0,8 экв., HCl) в ДМСО (0,10 мл) добавляли фторид цезия (19,5 мг, 128 мкмоль, 4,74 мкл, 2,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (16,6 мг, 128 мкмоль, 22,4 мкл, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 1 часа. Затем охлаждали раствор до 25°C, выливали в воду (10,0 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1-(((*R*)-1-(3-циано-2-метилфенил)этил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-ил)метил)(метил)карбамата (30,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 530,2.

[0570] Стадия E: В раствор *трет*-бутил-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1-(((*R*)-1-(3-циано-2-метилфенил)этил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-ил)метил)- (метил)карбамата (18,0 мг, 34,0 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,50 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота / диоксан (0,50 мл) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут. Затем выливали смесь в воду (5,00 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (5,00 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (5,00 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 мм $\times$ 3 мкм; подвижная фаза: фаза A: вода (0,05% HCl), фаза B: ацетонитрил; B%: 7%-27%] с получением 3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-((метиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (7,00 мг, 14,9 мкмоль, выход 43,8%, чистота 99,1%, гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 430,3.

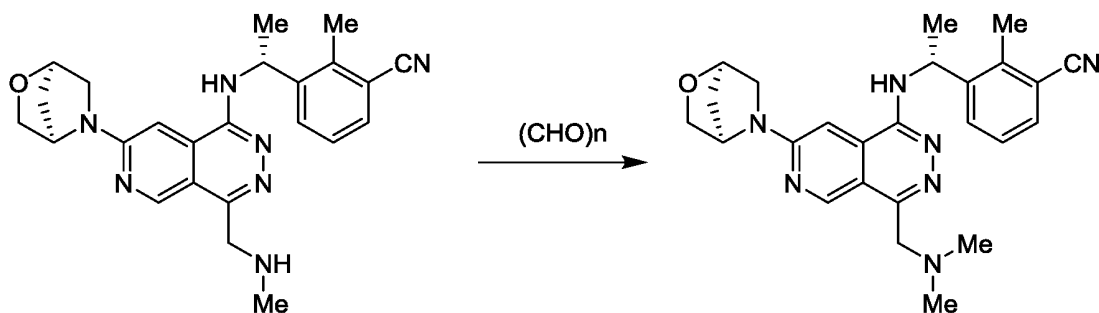
[0571] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,09 (s, 1H), 7,83 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,40 (m, 2H), 5,56 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 5,41 (ушир.s, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,96

(d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,84 (ушир.s, 1H), 3,69 (ушир.d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,49 (ушир.d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,09 (ушир.s, 2H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 14-4

3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-

5 ((диметиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил



[0572] В раствор 3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-

((метиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила

(12,0 мг, 27,9 мкмоль, 1,00 экв.) и параформальдегида (1,68 мг) в метаноле (1,00 мл)

10 добавляли уксусную кислоту (168 мкг, 2,79 мкмоль, 0,16 мкл, 0,10 экв.) и цианоборгидрид натрия (3,51 мг, 55,9 мкмоль, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа.

Затем выливали смесь в воду (5,00 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (5,00 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (5,00 мл ×

3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

15 пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка:

3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% HCl),

фаза В: ацетонитрил; В%: 9% - 29%] с получением 3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-

азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-((диметиламино)метил)пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-

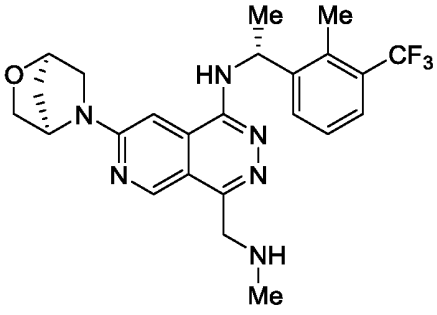
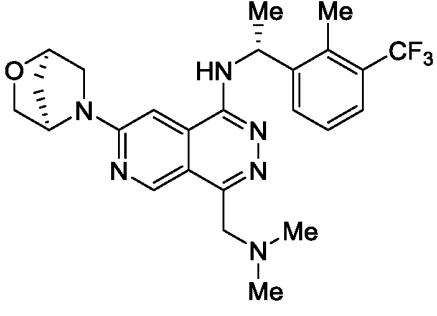
ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (5,20 мг, 11,4 мкмоль, выход 40,8%, чистота 97,2%,

20 гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 444,3.

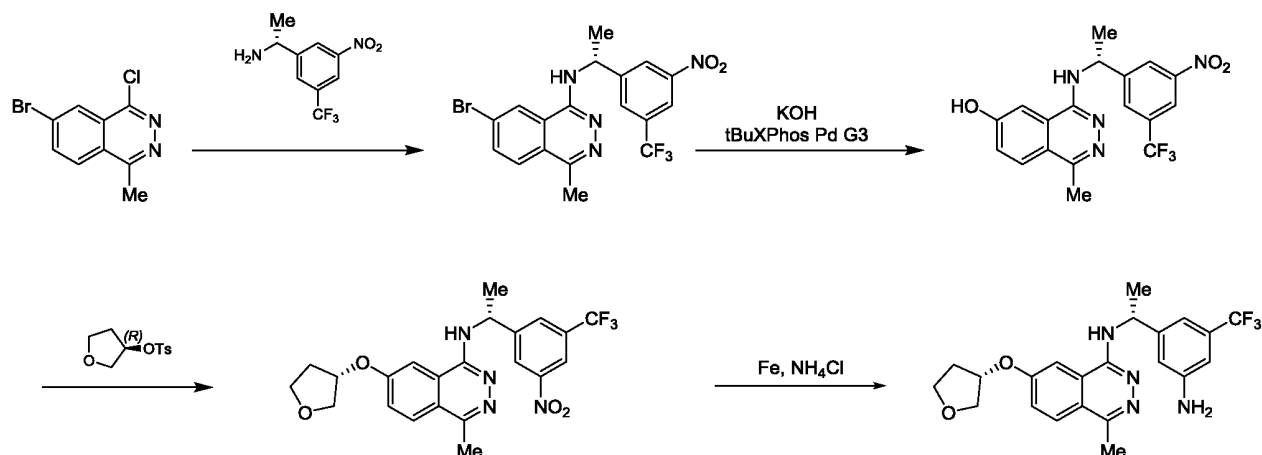
[0573] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 9,11$ (s, 1H), 7,83 (ушир.d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 - 7,29 (m, 2H), 5,56 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,42 (ушир.s, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 2H), 4,83 - 4,81 (m, 1H), 3,95 (ушир.d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,82 (ушир.s, 1H), 3,67 (ушир.s, 1H), 3,48 (ушир.s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,08 (ушир.s, 2H), 1,84 (ушир.d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[0574] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 14-3 – 14-4, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 14-5 – 14-6, показанные в таблице 14.

Таблица 14

№ пр.	Структура	Спектральные данные
14-5	 формиатная соль 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-((метиламино)метил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 5,17 (ушир.s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,50 (ушир.d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 473,3.
14-6	 7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,77 - 5,63 (m, 1H), 5,17 (ушир.s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,50 (ушир.d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,06 (s, 2H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 487,2.

N-((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин



- 5 [0576] Стадия А: В раствор 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (605 мг, 2,35 ммоль, 1,10 экв.) в ДМСО (1,50 мл) добавляли фторид калия (372 мг, 6,41 ммоль, 150 мкл, 3,00 экв.) и (*R*)-1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (коммерчески доступный, 500 мг, 2,14 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (3,00 мл) при 20°C, а затем разбавляли смесь этилацетатом (5,00 мл) и
- 10 экстрагировали этилацетатом (5,00 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (5,00 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат, 1:1) с получением (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин (260 мг, 571
- 15 мкмоль, выход 26,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 455,0.
- [0577] Стадия В: В раствор (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)-этил)фталазин-1-амин (20,0 мг, 43,9 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (0,50 мл) и воде (0,30 мл) добавляли гидроксид калия (4,93 мг, 87,9 мкмоль, 2,00 экв.) и *t*-BuXPhos Pd G3 (3,49 мг, 4,39 мкмоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов.
- 20 Разбавляли смесь водой (3,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3,00 мл × 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3,00 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, (*R*)-1-метил-4-((1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)фталазин-6-ола, (16,0 мг, 40,8 мкмоль) в виде

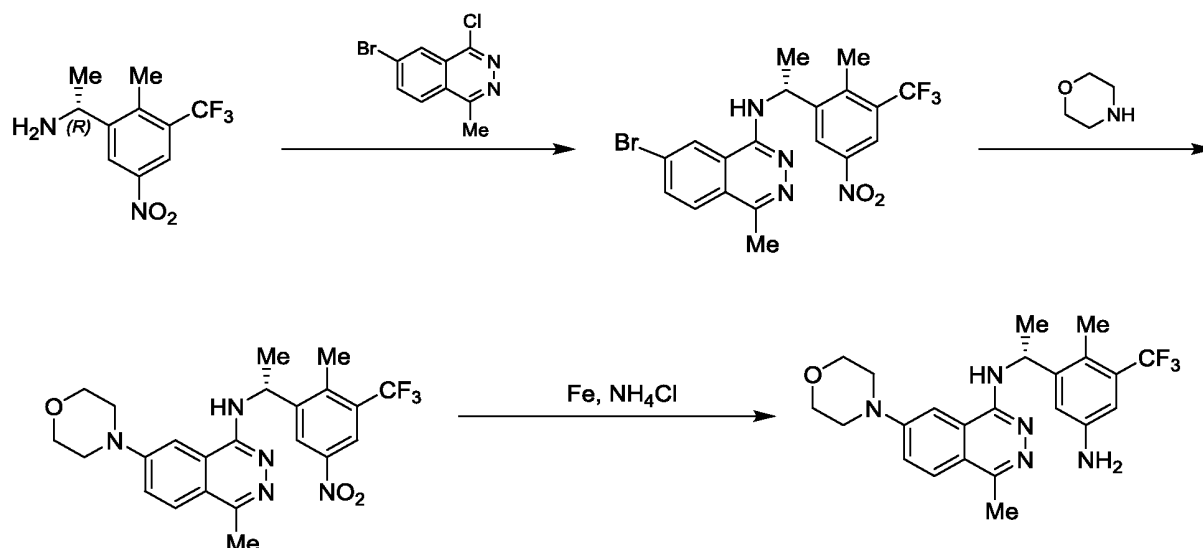
коричневого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $[M+1]^+$: 393,1.

[0578] Стадия C: В раствор (*R*)-1-метил-4-((1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этил)-амино)фталазин-6-ола (16,0 мг, 40,8 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,50 мл) добавляли карбонат цезия (39,9 мг, 122 мкмоль, 3,00 экв.) и (*R*)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (14,8 мг, 61,2 мкмоль, 1,50 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 12 часов. Разбавляли остаток водой (2,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3,00 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5,00 мл $\times$ 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Использовали неочищенный продукт, 4-метил-*N*-((*R*)-1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин, (18,0 мг, 38,93 мкмоль, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $[M+1]^+$: 463,1.

[0579] Стадия D: В раствор 4-метил-*N*-((*R*)-1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин (18,0 мг, 38,9 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляли порошок железа (10,9 мг, 195 мкмоль, 5,00 экв.) и хлорид аммония (10,4 мг, 195 мкмоль, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Разбавляли остаток метанолом (3,00 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 мм $\times$ 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3), фаза В: MeCN; В%: 25%-55%] с получением *N*-((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин (7,00 мг, 16,2 мкмоль, выход 41,6%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 433,2.

[0580] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,98 (ушир.d, J = 2,4 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,42 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 5,34 (ушир.dd, J = 4,4, 6,0 Гц, 1H), 4,13 - 3,90 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 15-2



[0581] Стадия А: Перемешивали раствор (*R*)-1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)-этан-1-амин (250 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-4-хлор-1-метилфалазина (259 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (390 мг, 3,02 ммоль, 526 мкл, 3,00 экв.) и фторид калия (175 мг, 3,02 ммоль, 70,7 мкл, 3,00 экв.) в атмосфере азота при 130°C в течение 12 часов в герметично закрытой пробирке. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и гасили реакцию водой (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 0/1) с получением (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин (200 мг, 426 мкмоль, выход 42,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 469,0.

[0582] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,81 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 5,68 - 5,64 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0583] Стадия В: В раствор морфолина (44,5 мг, 511 мкмоль, 45,0 мкл, 3,00 экв.), (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин (80,0 мг, 170 мкмоль, 1,00 экв.) и карбоната цезия (166 мг, 511 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляли RuPhos (15,9 мг, 34,1 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (15,6 мг, 17,0 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 110°C в течение 1

часа, затем охлаждали до 25°C, гасили реакцию водой (40,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

5 путем препаративной ТСХ (SiO₂, дихлорметан:метанол = 10/1) с получением (*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амина (50,0 мг, 105 мкмоль, выход 61,6%) в виде желтого твердого вещества.

[0584] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,57 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 5,67 - 5,64 (m, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 4H), 3,44 -

10 3,43 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0585] Стадия С: В раствор (*R*)-4-метил-*N*-(1-(2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амина (45,0 мг, 94,6 мкмоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (50,6 мг, 946 мкмоль, 10,0 экв.) в этаноле (1,20 мл) и воде (0,40 мл) добавляли порошок железа (52,8 мг, 946,4 мкмоль, 10,0 экв.) при 90°C в атмосфере азота. Перемешивали

15 реакцию смесь при 90°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 25°C. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,04% HCl), фаза В: ацетонитрил; В%: 12%- 38%] с получением

(*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-

20 морфолинофталазин-1-амина (20,0 мг, 44,8 мкмоль, выход 47,3%, гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 446,1.

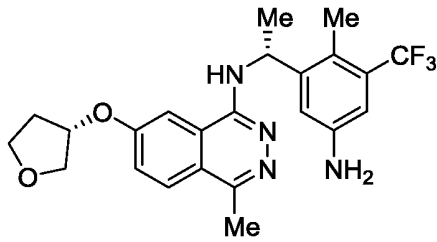
[0586] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 14,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,23 - 7,22 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,37 - 5,34 (m, 1H), 3,83 - 3,81 (m, 4H), 3,70 - 3,68 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

25 [0587] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 3 мкм, 0,46 см внутр.диам. × 5 см L; подвижная фаза: А СО₂ для СФХ, и В MeOH (0,05% изопропиламина); градиент: В в А, от 10% до 40% в течение 3 минут; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; противодавление в системе: 100 бар (10 МПа).

[0588] Согласно основным принципам общей реакционной схемы VI и способам

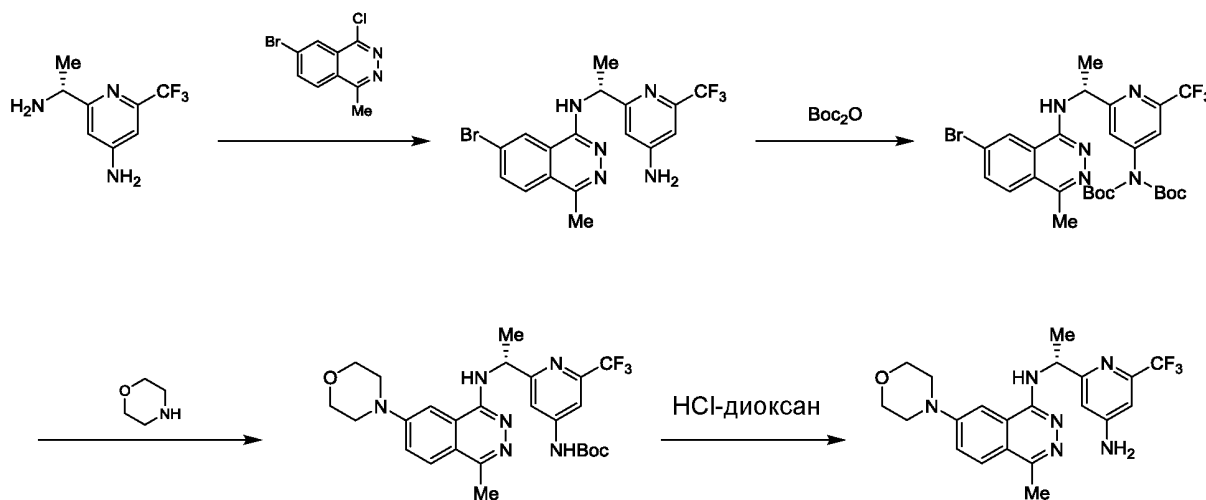
30 получения, описанным в примерах 15-1 – 15-2, получали следующее соединение формулы (I) согласно примеру 15-3, показанное в таблице 15.

Таблица 15

№ пр.	Структура	Спектральные данные
15-3	 гидрохлоридная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-(((<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фталазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,47 - 7,46 (m, 1H), 5,58 - 5,54 (m, 2H), 4,15 - 4,12 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,25 - 2,25 (m, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 447,1.

Пример 16-1

(*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4-метил-7-морфолинофталазин-1-амин



[0589] Стадия А: В раствор (*R*)-2-(1-аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (6,00 г, 24,8 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид), 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (7,03 г, 27,3 ммоль, 1,10 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (12,8 г, 99,3 ммоль, 17,3 мл, 4,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляли фторид цезия (5,66 г, 37,3 ммоль, 1,37 мл, 1,50 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали солевым раствором (200 мл

× 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, затем дихлорметан/метанол = 10/1) с получением

(*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-бром-4-метилфталазин-1-амин (9,00 г, 21,1 ммоль, выход 85,0%) в виде коричневого твердого вещества.

[0590] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,11 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,87 (ушир. s, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,58 - 5,49 (m, 1H), 4,89 (ушир. s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

10 [0591] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-бром-4-метилфталазин-1-амин (10,0 г, 23,5 ммоль, 1,00 экв.) и DMAP (287 мг, 2,35 ммоль, 0,10 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (10,5 г, 48,1 ммоль, 11,1 мл, 2,05 экв.), перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 30 минут, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

15 путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(1-((7-бром-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-6-(трифторметил)-пиридин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (7,45 г, 11,9 ммоль, выход 50,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+3]^+$: 628,0.

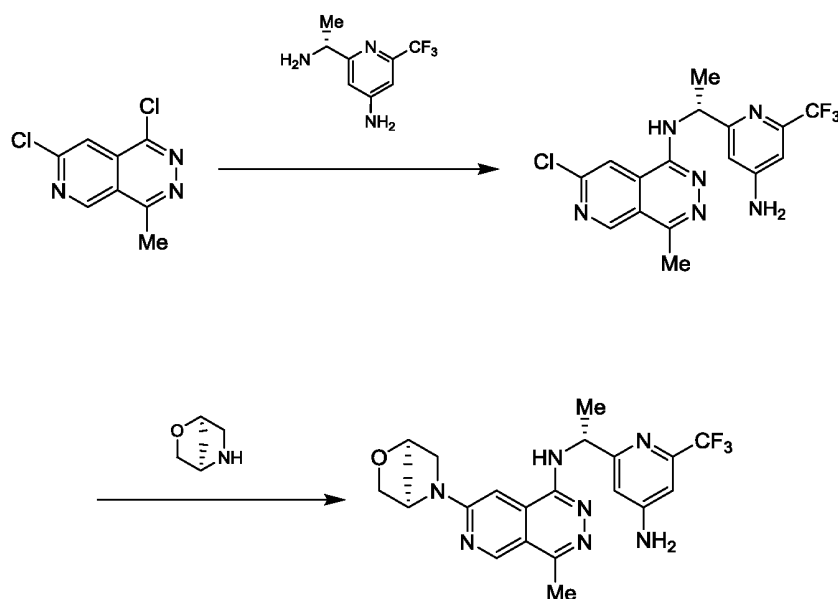
[0592] Стадия С: В раствор морфолина (4,09 г, 46,9 ммоль, 4,13 мл, 4,00 экв.) и *трет*-бутил-(*R*)-(2-(1-((7-бром-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (7,35 г, 11,7 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,07 г, 1,17 ммоль, 0,10 экв.), RuPhos (1,09 г, 2,35 ммоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (11,5 г, 35,2 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при 105°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C,

25 фильтровали и промывали осадок на фильтре метанолом (200 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, затем ДХМ/метанол = 10/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(2-(1-((4-метил-7-морфолинофталазин-1-ил)амино)-этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (4,75 г, 8,92 ммоль, выход 76,0%) в виде

30 коричневого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 433,3.

- [0593] Стадия D: В раствор *трет*-бутил-*(R)*-(2-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (4,75 г, 8,92 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (20,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (20,0 мл) при 0°C, перемешивали реакционную смесь при 0 – 25°C в течение 3 часов. После этого доводили смесь до pH=7, добавляя по частям твердый бикарбонат натрия. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с водой (200 мл), затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре водой (30,0 мл × 3), собирали и дополнительно растирали с ацетонитрилом (100 мл). Фильтровали полученную суспензию и собирали осадок с фильтра и сушили в вакууме с получением продукта *(R)*-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амина (3,64 г, 7,99 ммоль, выход 89,6%, чистота 94,9%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 433,1.
- [0594] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,84 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 3,82 (t, *J* = 4,8 Гц, 4H), 3,44 - 3,39 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 16-2



- [0595] Стадия A: В раствор 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (4,87 г, 22,8 ммоль, 1,10 экв.) и *(R)*-2-(1-аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (5,00 г, 20,7 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) в ДМСО (40,0 мл) добавляли фторид цезия

(9,43 г, 62,1 ммоль, 2,29 мл, 3,00 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,02 г, 62,1 ммоль, 10,8 мл, 3,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов. После этого выливали смесь в воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (150 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Промывали остаток смесью петролейный эфир:этилацетат = 1:1 с получением (*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (5,00 г, 13,1 ммоль, выход 63,1%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 383,2.

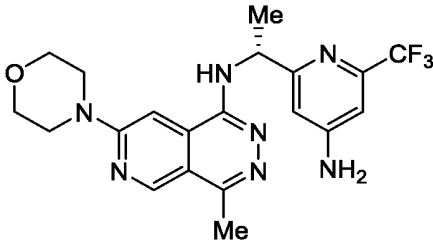
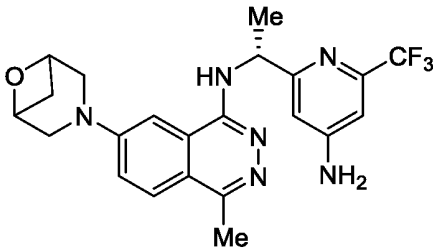
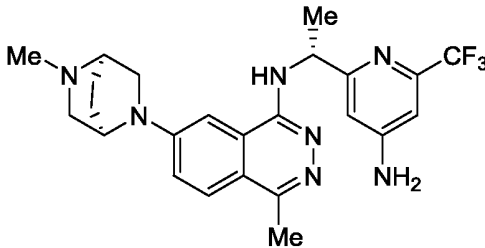
- 10 [0596] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (115 мг, 300 мкмоль, 1,00 экв.) и (1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (61,1 мг, 451 мкмоль, 1,50 экв., гидрохлоридная соль) в ДМСО (0,20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (77,7 мг, 601 мкмоль, 105 мкл, 2,00 экв.) и фторид цезия (274 мг, 1,80 ммоль, 66,5 мкл, 6,00 экв.) и перемешивали смесь
- 15 при 130°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% HCl),
- 20 фаза В: ацетонитрил, В%: 14%-34%] с получением *N*-((*R*)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амина (93,9 мг, 211 мкмоль, выход 70,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 446,2.

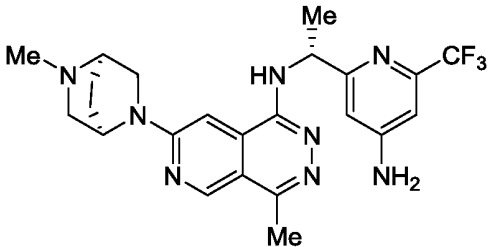
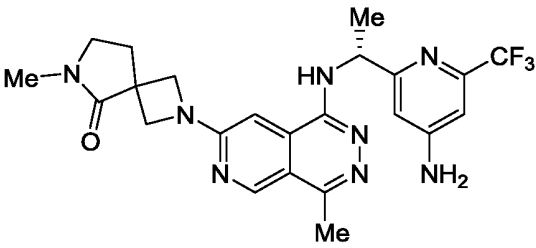
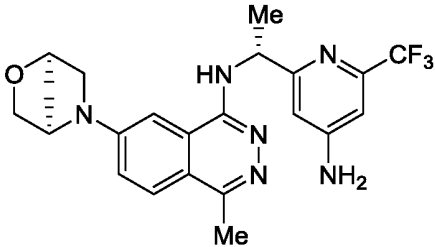
- [0597] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 15,19 - 14,58 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,92 - 8,62 (m, 1H), 8,12 - 7,37 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,71 (ушир.s, 1H), 5,41 - 5,18 (m, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,94 - 4,76 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 3,80 - 3,65 (m, 3H), 2,05 (ушир.d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,65 (ушир.d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

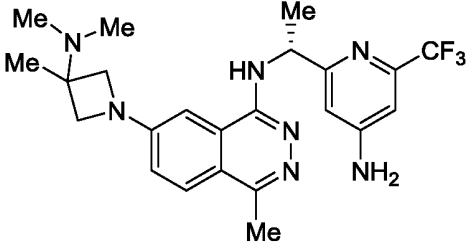
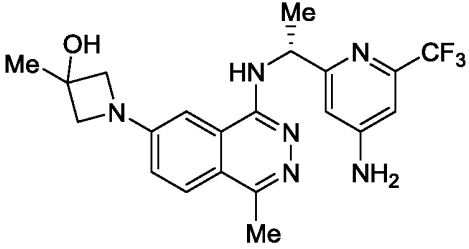
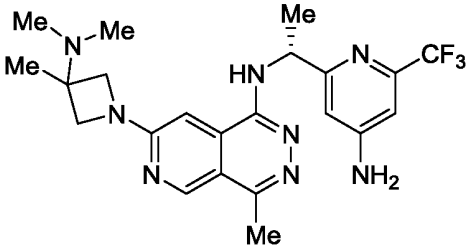
- [0598] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,29 (s, 1H), 7,80 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,05 (ушир.s, 1H), 5,53 (ушир.s, 1H), 5,21 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,17 - 4,97 (m, 1H), 4,11 - 3,83 (m, 2H), 3,82 - 3,55 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 1,80 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

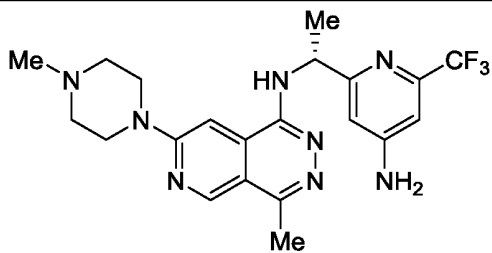
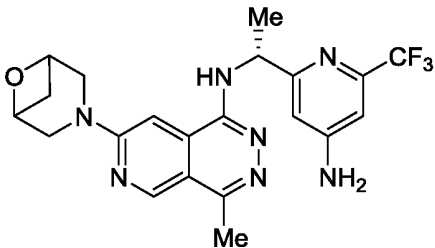
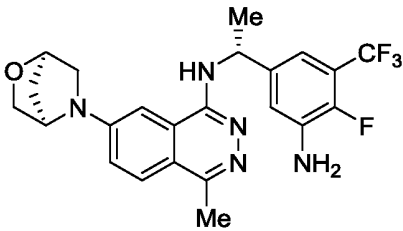
[0599] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 16-1 – 16-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 16-3 – 16-14, показанные в таблице 16.

Таблица 16

№ пр.	Структура	Спектральные данные
16-3	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 5,29 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 4H), 3,75 – 3,70 (m, 4H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 434,2.
16-4	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилфалазин-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,78 (q, <i>J</i> = 2,0 Гц, 2H), 5,34 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,90 – 4,87 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,06 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 445,2.
16-5	 гидрохлоридная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4-	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,30 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (ушир.s, 1H), 7,66 (ушир.d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,25 (ушир.s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,46 – 5,18 (m, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 4,45 – 4,19 (m, 1H), 4,16 – 3,83 (m, 3H), 3,56 – 3,36 (m, 1H),

	метил-7-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-метил-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)фталазин-1- амина	3,11 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,62 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,04 (m, 3H), 1,87 (ушир.d, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 472,2.
16-6	 гидрохлоридная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6- (трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4- метил-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-метил-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-амина	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,37 (s, 1H), 8,18 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,69 - 5,39 (m, 1H), 5,29 (ушир.dd, J = 5,2, 6,8 Гц, 1H), 4,36 (ушир.d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,06 (ушир.d, J = 11,6 Гц, 3H), 3,53 - 3,36 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,61 - 2,38 (m, 1H), 2,06 - 2,30 (m, 3H), 1,87 (ушир.dd, J = 2,4, 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 473,2.
16-7	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-2-(1-((1-(4-амино- 6-(трифторметил)пиридин-2- ил)этил)амино)-4-метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-7-ил)-6-метил-2,6- диазаспиро[3.4]октан-5-она	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9,22 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (ушир.s, 1H), 5,20 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 3,6, 9,6 Гц, 2H), 4,30 (ушир.t, J = 9,6 Гц, 2H), 3,49 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,55 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,78 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 487,2.
16-8	 гидрохлоридная соль <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,18 - 5,14 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,75

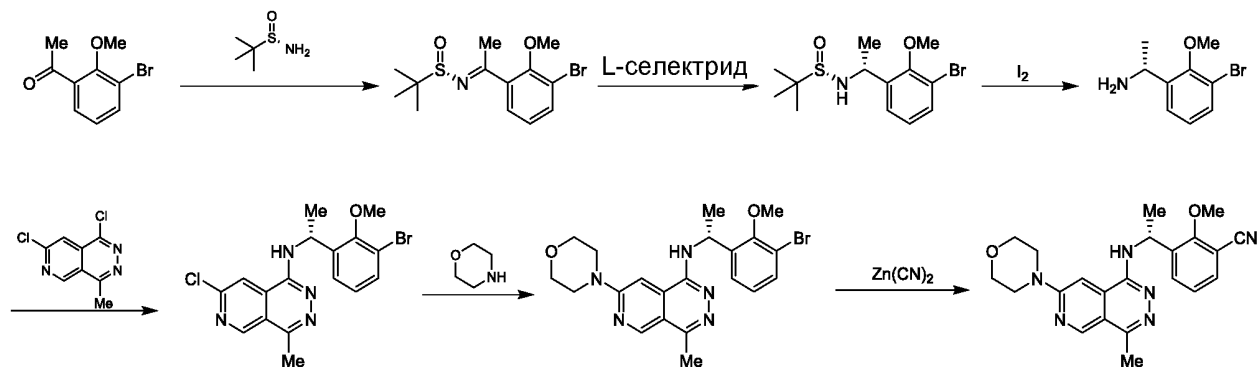
	(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилфталазин-1-амина	(d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,67 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 445,2.
16-9	 гидрохлоридная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 8,26$ (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,08 (q, $J = 2,3$ Гц, 2H), 5,25 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,60 (dd, $J = 14,5, 9,9$ Гц, 2H), 4,34 (t, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,83 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 460,2.
16-10	 (<i>R</i>)-1-(4-((1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)амино)-1-метилфталазин-6-ил)-3-метилазетидин-3-ол	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,83 – 6,74 (m, 2H), 5,25 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,11 (dd, $J = 8,5, 3,2$ Гц, 2H), 4,02 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,63 (s, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 433,2.
16-11	 дигидрохлоридная соль (<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 15,06$ (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,17 – 5,09 (m, 1H), 4,65 (dd, $J = 10,2, 6,0$ Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,81 (s, 3H),

	(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-амина	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 2,71 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 2H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 461,2.
16-12	 (<i>R</i>)-N-(1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,02 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 2H), 5,29 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,63 – 2,58 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 447,3.
16-13	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 2H), 5,34 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,83 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,05 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 446,2.
16-14	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-(3-амино-4-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилфталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,37 – 5,33 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,22 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

		ЖХМС $[M+1]^+$: 462,4.

Пример 17-1

(*R*)-2-метокси-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил



5

[0600] Стадия А: В раствор 1-(3-бром-2-метоксифенил)этан-1-она (1,00 г, 4,37 ммоль, 1,00 экв.) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (688 мг, 5,68 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли бутаоксид титана (IV) (1,99 г, 8,73 ммоль, 1,81 мл, 2,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (393 мг, 4,37 ммоль, 454 мкл, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Затем разбавляли смесь этилацетатом (50,0 мл) и водой (5,00 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением (*S,E*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,25 г, 3,76 ммоль, выход 86,2%) в виде желтого маслянистого вещества.

15

[0601] Стадия В: В раствор (*S,E*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,25 г, 3,76 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) по каплям добавляли *L*-селектрид (1,0 М в ТГФ, 5,64 мл, 1,50 экв.) при -60°C. После завершения добавления нагревали смесь до 30°C и перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл $\times$ 2). Концентрировали объединенные органические фазы при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 2,69 ммоль, выход 71,6%) в виде желтого маслянистого вещества.

20

[0602] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,01 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (s, 9H).

[0603] Стадия С: В раствор (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 2,69 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (12,0 мл) и H_2O (3,00 мл) добавляли
5 йод (205 мг, 808 мкмоль, 163 мкл, 0,30 экв.) и перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Затем разбавляли смесь этилацетатом (30,0 мл), промывали водным раствором сульфита натрия (20,0 мл) и дополнительно промывали солевым раствором (20,0 мл). Сушили органическую фазу и концентрировали при пониженном давлении, затем очищали путем колоночной хроматографии (SiO_2 , дихлорметан / метанол = от 1/0 до 40/1)
10 с получением (*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)этан-1-амин (500 мг, 2,17 ммоль, выход 80,7%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0604] Стадия D: В раствор 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (5,00 мл) добавляли фторид цезия (319 мг, 2,10 ммоль, 77,5 мкл, 1,50 экв.) и (*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)этан-1-амин (322 мг, 1,40 ммоль,
15 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 30 минут. Затем разбавляли смесь этилацетатом (50,0 мл) и промывали солевым раствором (30,0 мл $\times$ 3). Сушили отделенные органические фазы и концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 5/1 до 4/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (250 мг, 613 мкмоль, выход 43,8%) в виде желтого твердого
20 вещества.

[0605] Стадия E: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (200 мг, 491 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (0,80 мл) добавляли фторид цезия (112 мг, 736 мкмоль, 27,1 мкл, 1,50 экв.) и морфолин (192 мг,
25 2,21 ммоль, 194 мкл, 4,50 экв.). Перемешивали смесь при 130°C в течение 30 минут, затем разбавляли водой (20,0 мл) и фильтровали. Сушили осадок в вакууме с получением (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (200 мг, 436 мкмоль, выход 89,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 460,1.

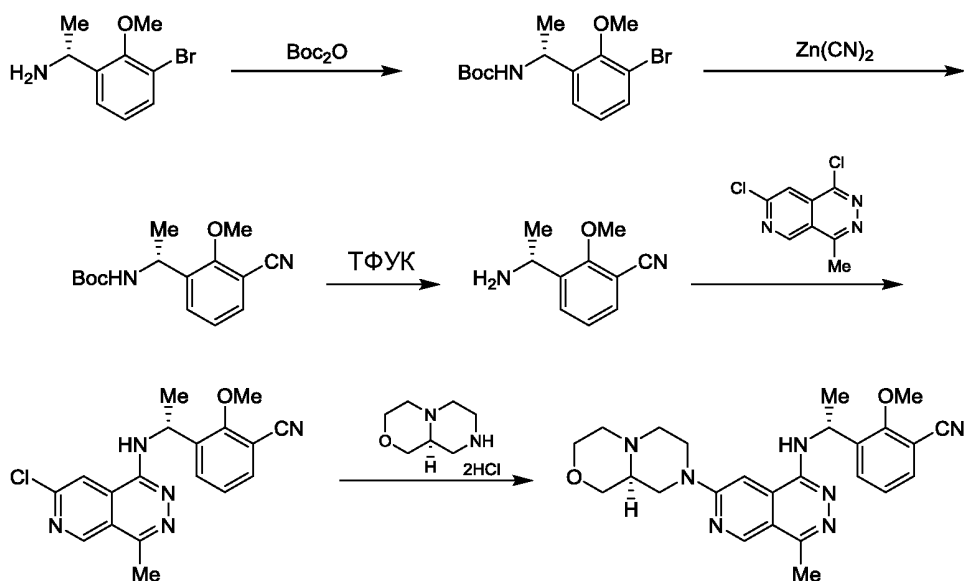
[0606] Стадия F: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь (*R*)-*N*-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (180 мг,

393 мкмоль, 1,00 экв.), цианида цинка (92,2 мг, 785 мкмоль, 49,9 мкл, 2,00 экв.), DPPF (43,5 мг, 78,5 мкмоль, 0,20 экв.), цинковой пыли (2,57 мг, 39,3 мкмоль, 0,10 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36,0 мг, 39,3 мкмоль, 0,10 экв.) в *N,N*-диметилацетамиде (4,00 мл) и перемешивали смесь при 120°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (100 мл) и фильтровали. Промывали фильтрат соевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 мм $\times$ 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: ацетонитрил; В%: 11%-41%] с получением (*R*)-2-метокси-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила (93,0 мг, 226 мкмоль, выход 57,5%, чистота 98,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 405,2.

[0607] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,11 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,85 (s, 8H), 2,69 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 17-2

3-((*R*)-1-((7-((*S*)-гексагидропиразино[2,1-*c*][1,4]оксазин-8(1*H*)-ил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрил



[0608] Стадия А: В раствор (*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)этан-1-амина (1,20 г, 5,22 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли Boc_2O (1,48 г, 6,78 ммоль, 1,56 мл, 1,30 экв.), перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь

при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 200/1 до 30/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)карбамата (1,50 г, 4,54 ммоль, выход 87,1%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

5 [0609] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,45 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,10 - 4,90 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 12H).

[0610] Стадия В: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-бром-2-метоксифенил)этил)карбамата (1,30 г, 3,94 ммоль, 1,00 экв.), цианида цинка (925 мг, 7,87 ммоль, 500 мкл, 2,00 экв.), цинковой пыли (25,7 мг, 394 мкмоль, 0,10 экв.), DPPF
10 (437 мг, 787 мкмоль, 0,20 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (361 мг, 394 мкмоль, 0,10 экв.) в *N,N*-диметилацетамиде (15,0 мл) и перемешивали смесь при 130°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Затем разбавляли смесь этилацетатом (100 мл), фильтровали и промывали фильтрат соевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 ,
15 петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 20/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2-метоксифенил)этил)-карбамата (0,90 г, 3,26 ммоль, выход 82,7%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0611] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,09 - 4,91 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,54 - 1,32 (m, 12H).

[0612] Стадия С: В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(3-циано-2-метоксифенил)этил)карбамата (0,90 г, 3,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФУК (6,93 г, 60,8 ммоль, 4,50 мл, 18,7 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и доводили до pH=7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали полученную смесь раствором 10:1
25 дихлорметан/метанол (50,0 мл) и сушили и концентрировали органические фазы с получением (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метоксибензонитрила (600 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества.

[0613] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,66 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,52 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

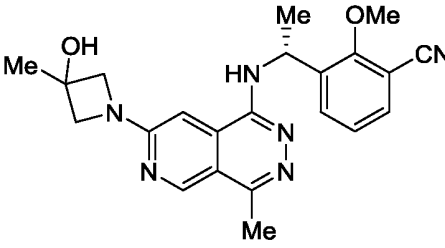
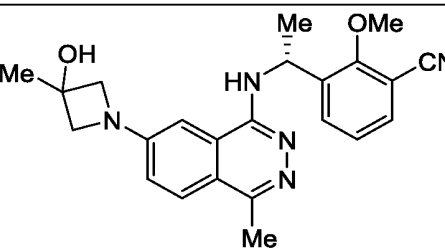
30 [0614] Стадия D: В раствор 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (300 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (5,00 мл) добавляли фторид цезия (319 мг, 2,10 ммоль,

- 77,5 мкл, 1,50 экв.) и (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метоксибензонитрил (247 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50,0 мл), промывали солевым раствором (20,0 мл × 3) и сушили отделенную органическую фазу и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонок: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,1% ТФУК), фаза В: ацетонитрил; В%: 14%-44%] с получением (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрила (200 мг, 565 мкмоль, выход 40,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 354,1.
- 10 [0615] Стадия Е: Перемешивали смесь (*R*)-3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрила (30,0 мг, 84,8 мкмоль, 1,00 экв.), (*S*)-октагидропиразино[2,1-*c*][1,4]оксазина (27,4 мг, 127 мкмоль, 1,50 экв., дигидрохлоридная соль), *N,N*-диизопропилэтиламина (32,9 мг, 254 мкмоль, 44,3 мкл, 3,00 экв.) и фторида цезия (19,3 мг, 127 мкмоль, 4,69 мкл, 1,50 экв.) в ДМСО (0,40 мл) при 130°C в течение 2
- 15 часов в атмосфере азота. Затем разбавляли смесь этилацетатом (30,0 мл), промывали солевым раствором (10,0 мл × 3) и сушили и концентрировали объединенные органические фазы при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонок: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% HCl), фаза В: ацетонитрил; В%: 10%-30%] с получением 3-((*R*)-1-((7-((*S*)-гексагидропиразино[2,1-*c*][1,4]оксазин-8(1*H*)-ил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрила (13,9 мг, 27,8 мкмоль, выход 32,8%, чистота 99,3%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 460,2.
- 20 [0616] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (ушир. d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,66 - 5,54 (m, 1H), 5,25 - 5,05 (m, 2H), 4,29 -
- 25 4,14 (m, 5H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 4H), 3,58 (ушир. d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).
- [0617] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примерах 17-1 – 17-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 17-3 – 17-4, показанные в таблице 17.

30

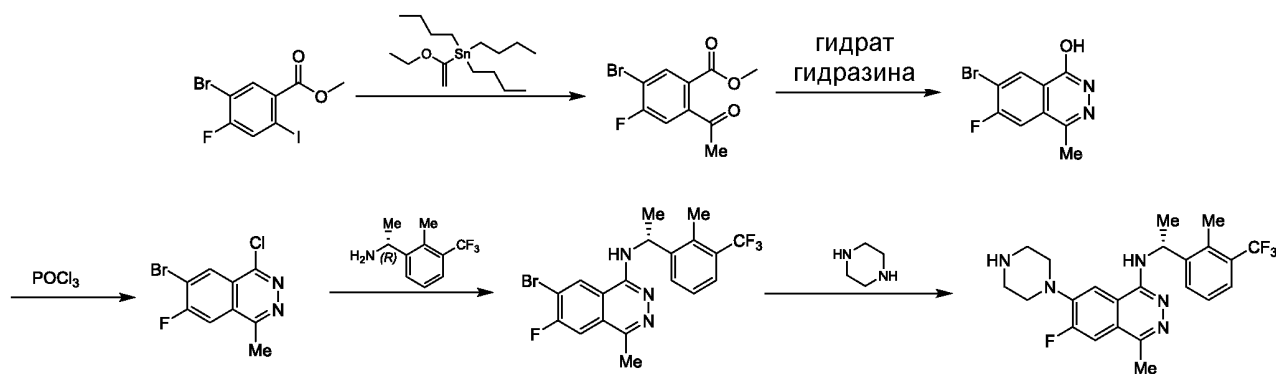
Таблица 17

№ пр.	Структура	Спектральные данные

17-3	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8,96 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,69 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 405,2.
17-4	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-метоксибензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 7,86 (ушир.d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,70 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,05 (ушир.d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,95 (ушир.d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,63 - 1,59 (m, 6H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 404,3.

ПРИМЕР 18-1

(*R*)-6-фтор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин



[0618] Стадия А: В раствор метил-5-бром-4-фтор-2-йодбензоата (1,50 г, 4,18 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)олова (1,52 г, 4,22 ммоль, 1,42 мл, 1,01 экв.) в диоксане (20,0 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (60,0 мг, 0,08 ммоль, 0,02 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота.

- 5 Охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию, добавляя насыщенный водный фторид калия (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (200 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл $\times$ 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)-4-фторбензоата (2,00 г, неочищенный), в
10 виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

- [0619] В раствор метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)-4-фторбензоата (2,00 г, неочищенный) в ТГФ (50,0 мл) добавляли водный раствор хлороводородной кислоты (4,00 М, 10,0 мл, 6,06 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой
15 (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением соединения, метил-2-ацетил-5-бром-4-фторбензоата (700 мг,
20 2,54 ммоль, выход 38,6%), в виде желтого маслянистого вещества.

[0620] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,14 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

- [0621] Стадия В: В раствор метил-2-ацетил-5-бром-4-фторбензоата (700 мг, 2,54 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (10,0 мл) по каплям добавляли гидрат гидразина (130 мг, 2,54 ммоль, чистота 98%, 1,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 30 минут,
25 затем охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-6-фтор-4-метилфталазин-1-ола (460 мг, 1,79 ммоль, выход 70,3%) в виде белого твердого вещества.

- [0622] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 12,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 9,6
30 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

- [0623] Стадия С: Перемешивали смесь 7-бром-6-фтор-4-метилфалазин-1-ола (250 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (V) (9,52 г, 62,1 ммоль, 5,77 мл, 63,8 экв.) при 110°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (30,0 мл) и доводили до pH=7, медленно добавляя насыщенный бикарбонат натрия (водный раствор). Промывали органическую фазу солевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 6-бром-4-хлор-7-фтор-1-метилфалазина (170 мг, 617 мкмоль, выход 63,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 276,7.
- [0624] Стадия D: В раствор 6-бром-4-хлор-7-фтор-1-метилфалазина (170 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (126 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (5,00 мл) добавляли фторид калия (180 мг, 3,09 ммоль, 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (10,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением соединения, (R)-7-бром-6-фтор-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фалазин-1-амин (80,0 мг, 0,18 ммоль, выход 29,3%), в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 444,0.
- [0625] Стадия E: В раствор (R)-7-бром-6-фтор-4-метил-N-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин (80,0 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и пиперазина (32,0 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (16,0 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), RuPhos (16,0 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (300 мг, 0,90 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота, затем охлаждали до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (10,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10/1), а затем очищали путем препаративной

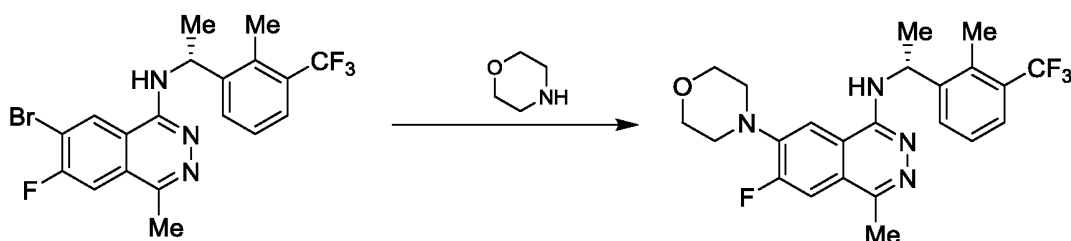
ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: ацетонитрил; В%: 3% - 33%] с получением (*R*)-6-фтор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-амин (8,97 мг, 0,02 ммоль, выход 9,15%, чистота 91,1%, формиатная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 448,2.

[0626] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 3,21 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

[0627] Условия СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35С; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 18-2

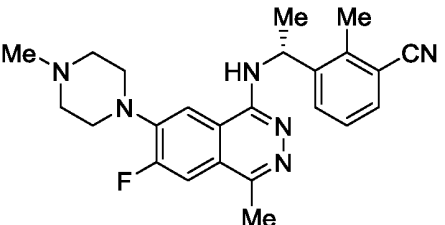
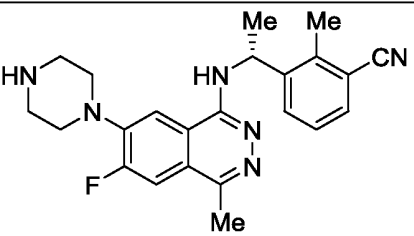
(*R*)-6-фтор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофталазин-1-амин

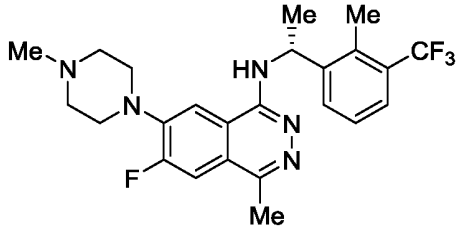


[0628] В раствор (*R*)-7-бром-6-фтор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фталазин-1-амин (60,0 мг, 136 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли морфолин (23,6 мг, 271 мкмоль, 23,9 мкл, 2,00 экв.), RuPhos (12,7 мг, 27,1 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (12,4 мг, 13,6 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (88,4 мг, 271 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 110°С в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°С, выливали в воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (пластина с силикагелем, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) и дополнительно очищали путем препаративной

- ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: ацетонитрил, В%: 20% - 50%] с получением (*R*)-6-фтор-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-морфолинофалазин-1-амина (4,92 мг, 10,7 мкмоль, выход 7,89%, чистота 97,6%, формиатная соль) в виде
- 5 беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 449,0.
- [0629] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,76 - 5,61 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 4H), 3,27 - 3,23 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).
- 10 [0630] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35С; противодавление: 100 бар (10 МПа).
- [0631] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу
- 15 получения, описанному в примерах 18-1 – 18-2, получали следующие соединения формулы (I) согласно примерам 18-3 – 18-5, показанные в таблице 18.

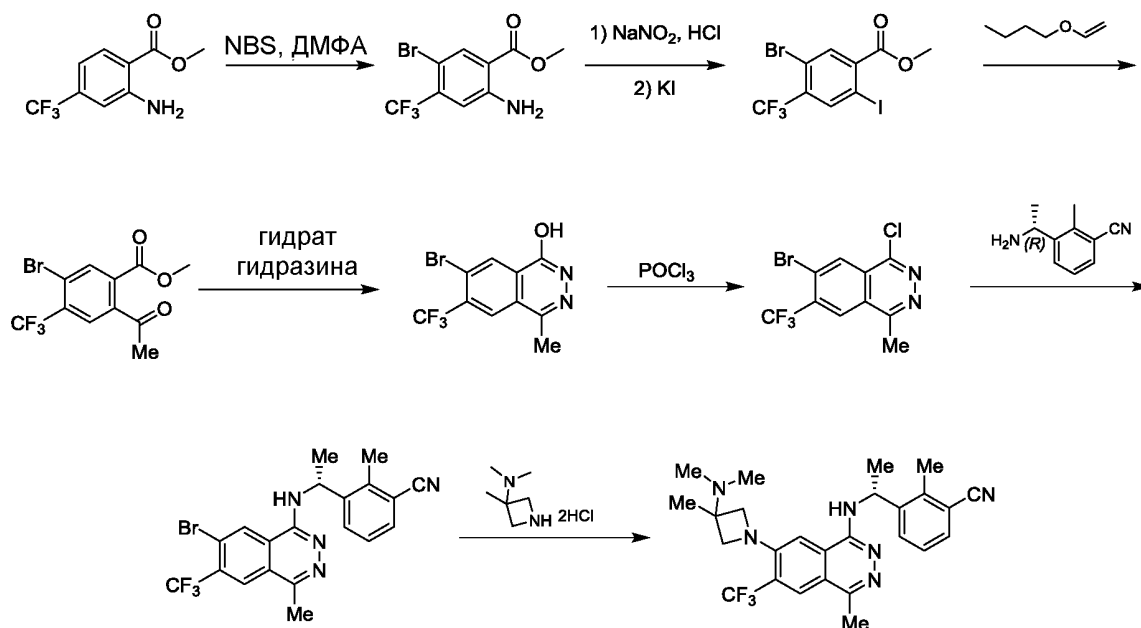
Таблица 18

№ пр.	Структура	Спектральные данные
18-3	 (<i>R</i>)-3-(1-((6-фтор-4-метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 13,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,27 – 3,23 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,57 – 2,53 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,54 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 419,3.
18-4		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 13,7 Гц, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,62 – 5,53 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 – 3,11 (m, 4H), 2,94 – 2,88

	(<i>R</i>)-3-(1-((6-фтор-4-метил-7-(пиперазин-1-ил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	(m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 405,1.
18-5	 (<i>R</i>)-6-фтор-4-метил-<i>N</i>-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)фталазин-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,74 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,33 – 3,31 (m, 4H), 2,74 – 2,69 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: 462,2.

ПРИМЕР 19-1

(*R*)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил



5

[0632] Стадия А: В раствор метил-2-амино-4-(трифторметил)бензоата (3,00 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (50,0 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (2,68 г, 15,1 ммоль, 1,10 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов в атмосфере

азота. Выливали реакционную смесь в воду (50,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением метил-2-амино-5-бром-4-(трифторметил)-бензоата (3,30 г, 11,1 ммоль, выход 80,9%) в виде желтого твердого вещества.

[0633] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 8,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

[0634] Стадия В: В раствор метил-2-амино-5-бром-4-(трифторметил)бензоата (3,30 г, 11,1 ммоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (4,00 М, 100 мл, 36,1 экв.) добавляли нитрит натрия (917 мг, 13,3 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем в реакционную смесь по частям добавляли йодид калия (3,68 г, 22,1 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C и медленно нагревали смесь до 90°C и перемешивали в течение 11 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C, экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (50,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением метил-5-бром-2-йод-4-(трифторметил)бензоата (4,10 г, 10,0 ммоль, выход 90,5%) в виде желтого твердого вещества.

[0635] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

[0636] Стадия С: В раствор метил-5-бром-2-йод-4-(трифторметил)бензоата (3,60 г, 8,80 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(винилокси)бутана (1,06 г, 10,6 ммоль, 1,36 мл, 1,20 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли DPPF (244 мг, 440 мкмоль, 0,05 экв.), *N,N*-диэтилэтанамин (2,67 г, 26,4 ммоль, 3,68 мл, 3,00 экв.) и ацетат палладия (II) (59,3 мг, 264 мкмоль, 0,03 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли тетрагидрофураном (17,8 г, 247 ммоль, 20,0 мл, 14,9 экв.), затем хлороводородной кислотой (4,00 М, 20,0 мл, 4,82 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (30,0 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением метил-2-ацетил-5-бром-4-(трифторметил)бензоата (250 мг, 769 мкмоль, выход 8,74%) в виде желтого твердого вещества.

5 [0637] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,08 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

[0638] Стадия D: В раствор метил-2-ацетил-5-бром-4-(трифторметил)бензоата (250 мг, 769 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (5,00 мл) добавляли гидрат гидразина (46,2 мг, 923 мкмоль, 44,8 мкл, 98%, 1,20 экв.) и перемешивали смесь при 95°C в течение 30 минут в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ола (170 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $[\text{M}+3]^+$: 309,1.

10 [0639] Стадия E: Перемешивали раствор 7-бром-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ола (50,0 мг, 162,8 мкмоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (4,95 г, 32,3 ммоль, 3,00 мл, 198 экв.) при 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (50,0 мл), а затем гасили реакцию, добавляя насыщенный бикарбонат натрия (водный раствор, 50,0 мл). Экстрагировали раствор этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

15 Очищали остаток путем препаративной ТСХ (пластина с силикагелем, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 6-бром-4-хлор-1-метил-7-(трифторметил)фталазина (20,0 мг, 61,4 мкмоль, выход 37,7%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+3]^+$: 326,7.

[0640] Стадия F: В раствор 6-бром-4-хлор-1-метил-7-(трифторметил)фталазина (120 мг, 369 мкмоль, 1,00 экв.) и (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метилбензонитрила (59,0 мг, 369 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) добавляли фторид калия (107 мг, 1,84 ммоль, 43,2 мкл, 5,00 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, выливали в воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ

25

30

(пластина с силикагелем, дихлорметан/метиловый спирт = 10/1) с получением (*R*)-3-(1-((7-бром-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (110 мг, 244 мкмоль, выход 66,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+3]⁺: 451,2.

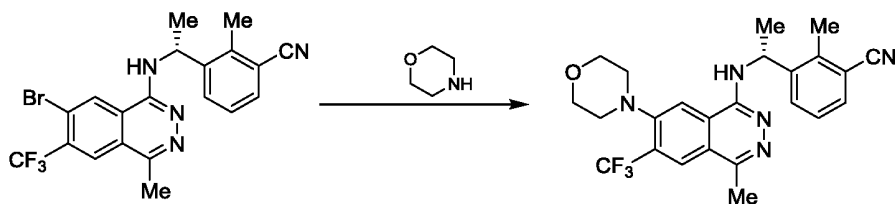
- 5 [0641] Стадия G: В раствор *R*)-3-(1-((7-бром-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (30,0 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) и *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин (20,0 мг, 0,13 ммоль, 2,00 экв., соль HCl) в диоксане (2,00 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (6,00 мг, 0,10 экв.), RuPhos (6,00 мг, 0,20 экв.) и карбонат цезия (108 мг, 0,33 ммоль, 5,00 экв.) и перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (20,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода 10 mM NH₄HCO₃), фаза В: ацетонитрил; В%: 38% - 68%] с получением (*R*)-3-(1-((7-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)-этил)-2-метилбензонитрила (3,28 мг, выход 9,91%, чистота 97,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 483,4.

- 20 [0642] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,58 - 5,53 (m, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,90 - 3,86 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,33 (s, 3H).

- 25 [0643] Условия СФХ: колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 19-2

(*R*)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолино-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил



[0644] В раствор (*R*)-3-(1-((7-бром-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (40,0 мг, 89,0 мкмоль, 1,00 экв.) и морфолина (22,0 мг, 178 мкмоль, 22,2 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли карбонат цезия (58,0 мг, 178 мкмоль, 2,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (8,15 мг, 8,90 мкмоль, 0,10 экв.) и RuPhos (8,31 мг, 17,8 мкмоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при 105°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, выливали в воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои водой (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), фаза В: ацетонитрил; В%: 37% - 67%] с получением (*R*)-2-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолино-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила (2,57 мг, 5,33 мкмоль, выход 5,99%, чистота 94,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 456,3.

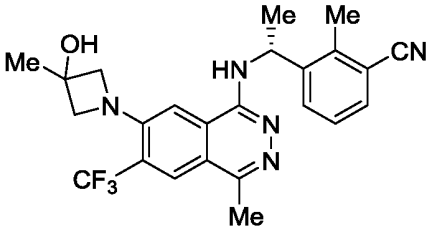
[0645] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0646] Условия СФХ: колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35С; противодавление: 100 бар (10 МПа).

[0647] Согласно основным принципам общей реакционной схемы IV и способу получения, описанному в примерах 19-1 – 19-2, получали следующее соединение формулы (I) согласно примеру 19-3, показанное в таблице 19.

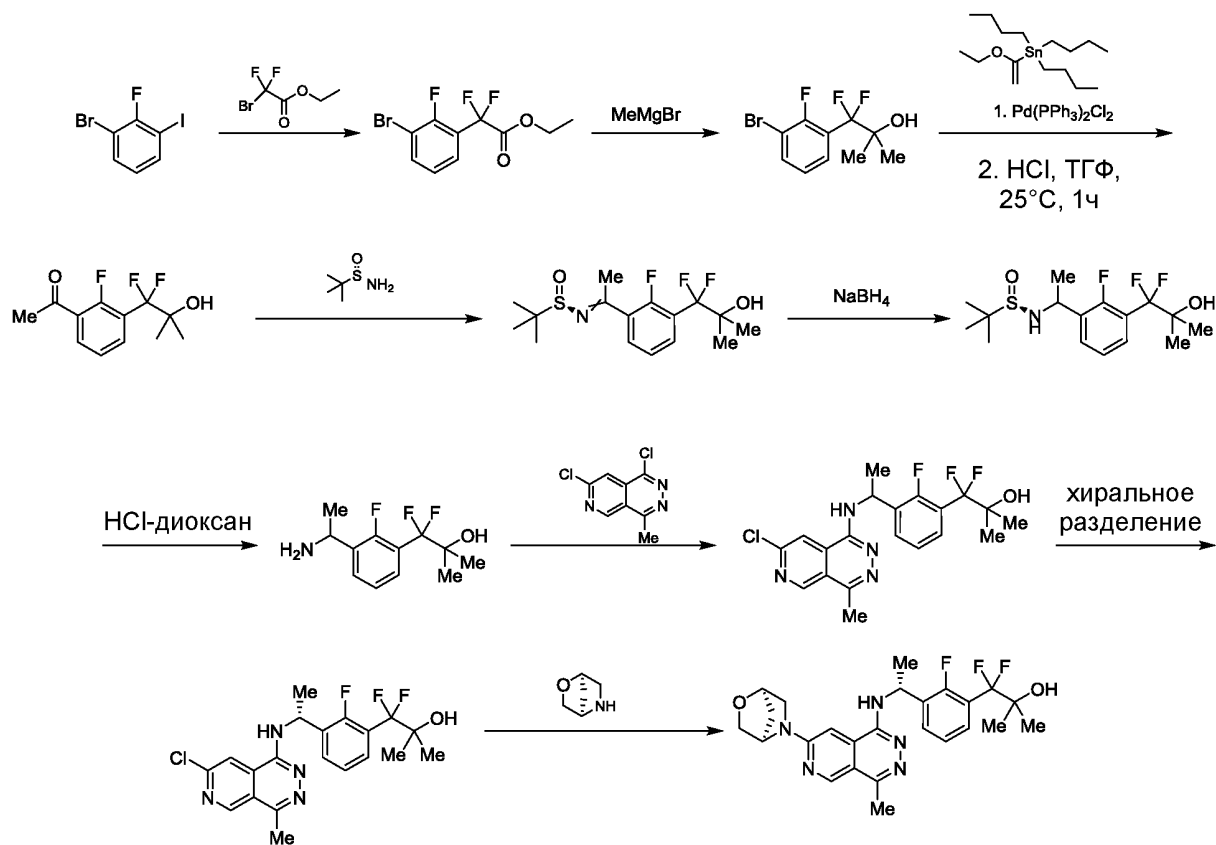
Таблица 19

№ пр.	Структура	Спектральные данные

19-3	 (<i>R</i>)-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метил-6-(трифторметил)фталазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 4H), 3,30 (s, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 456,4.

ПРИМЕР 20-1

1-(3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



- [0648] Стадия А: В раствор 1-бром-2-фтор-3-йодбензола (4,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (3,80 г, 18,6 ммоль, 2,40 мл, 1,40 экв.) в диметилсульфоксиде (50,0 мл) добавляли медь (2,53 г, 39,9 ммоль, 3,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, гасили реакцию, добавляя воду (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением этил-2-(3-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (2,00 г, 6,73 ммоль, выход 50,6%) в виде желтого маслянистого вещества.
- [0649] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 3H).
- [0650] Стадия В: В раствор этил-2-(3-бром-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (2,00 г, 6,73 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли раствор бромида метилмагния (3,00 М, 6,75 мл, 3,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Затем нагревали смесь до 25°C, разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением 1-(3-бром-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (1,70 г, 6,01 ммоль, выход 89,2%) в виде желтого маслянистого вещества.
- [0651] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,67-7,65 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 1,35 (d, J = 0,8 Гц, 6H).
- [0652] Стадия С: В раствор 1-(3-бром-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (1,50 г, 5,30 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)олова (3,83 г, 10,6 ммоль, 3,58 мл, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (380 мг, 0,53 ммоль, 0,10 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли насыщенным раствором фторида калия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

- концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-(1-этоксивинил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (2,00 г, неочищенный) в виде черного маслянистого вещества. В раствор 1-(3-(1-этоксивинил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (2,00 г, 7,29 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли
- 5 хлороводородную кислоту (4,00 М, 10,0 мл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл), и экстрагировали смесь этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный
- 10 эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением 1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этан-1-она (1,50 г, 6,09 ммоль, выход 83,5%) в виде желтого маслянистого вещества.
- [0653] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J = 1,2 Гц, 6H).
- 15 [0654] Стадия D: В раствор 1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)-этан-1-она (1,50 г, 6,09 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,22 г, 18,3 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (3,46 г, 12,2 ммоль, 3,60 мл, 2,00 экв.) и 1-метокси-2-(2-метоксиэтил)этан (1,63 г, 12,2 ммоль, 1,74 мл, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 6 часов в атмосфере
- 20 азота. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (R)-N-(1-(3-
- 25 (1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 4,29 ммоль, выход 70,1%) в виде желтого маслянистого вещества.
- [0655] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,73-7,68 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 1,37-1,35 (m, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,24 (s, 9H)
- [0656] Стадия E: В раствор (R)-N-(1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,50 г, 4,29 ммоль, 1,00 экв.) в
- 30 тетрагидрофуране (10,0 мл) медленно добавляли боргидрид натрия (488 мг, 12,9 ммоль,

3,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 12 часов. Затем разбавляли смесь водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток

5 путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,30 г, 3,70 ммоль, выход 86,2%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0657] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,45 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,14 - 1,10 (m, 9H).

[0658] Стадия F: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (600 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4,00 М, 5,00 мл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут. Затем концентрировали смесь при

15 пониженном давлении с получением 1-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (400 мг, 1,41 ммоль, выход 82,3%, гидрохлоридная соль) в виде желтого маслянистого вещества.

[0659] Стадия G: В раствор 1-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (200 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) и 1,7-дихлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазина (175

20 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (2,00 мл) добавляли фторид калия (235 мг, 4,04 ммоль, 5,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

25 давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% HCl), фаза В: ацетонитрил; В%: 14%-44%] с получением 1-(3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (140 мг, 321 мкмоль, выход 39,7%, чистота 97,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 425,0.

[0660] Стадия H: Разделяли 1-[3-[1-[(7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*] пиридазин-1-ил)амино]-этил]-2-фторфенил]-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (140 мг, 330 мкмоль, 1,00

экв.) в виде твердого вещества на два энантиомера посредством очистки путем СФХ [колонка: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 мм × 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: 0,1% NH₄OH в IPA, фаза В: CO₂; В%: 55%-55%] с получением (*R*)-1-(3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-

- 5 метилпропан-2-ола (элюируемый первым изомер, 70,0 мг, 0,16 ммоль, выход 50,0%) в виде желтого твердого вещества.

[0661] Описание СФХ: колонка: (*S,S*)Whelk-O1 50 × 4,6 мм внутр.диам., 1,8 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: IPA (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: 40% IPA (0,05% диэтиламина) в CO₂; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп.

- 10 колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

[0662] Стадия I: В раствор (*R*)-1-(3-(1-((7-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.) и (1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (12,8 мг, 0,09 ммоль, 2,00 экв., гидрохлоридная соль) в 1,4-диоксане (1,50 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (4,31 мг, 4,71 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (4,39 мг, 9,42 мкмоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (76,8 мг, 0,24 ммоль, 5,00 экв.) и перемешивали смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота.

- 15 Охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), фаза В: ацетонитрил; В%: 20%-50%] с получением 1-(3-((*R*)-1-((7-((1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-

- 20 метилпропан-2-ола (11,4 мг, 0,02 ммоль, выход 48,6%, чистота 97,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 488,3.

[0663] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,97 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,62 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,40 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 1,22 (d, *J* = 4,0 Гц, 6H).

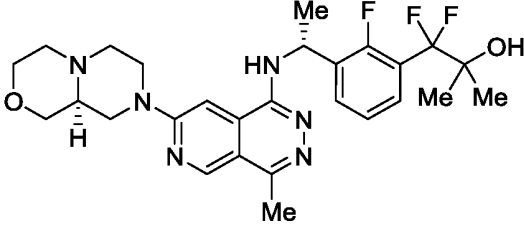
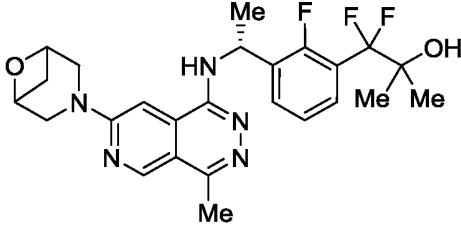
- 30 [0664] Условия СФХ: колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, и фаза В: MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом:

MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодействие: 100 бар (10 МПа).

[0665] Согласно основным принципам общей реакционной схемы III и способу получения, описанному в примере 20-1, получали следующие соединения формулы (I)

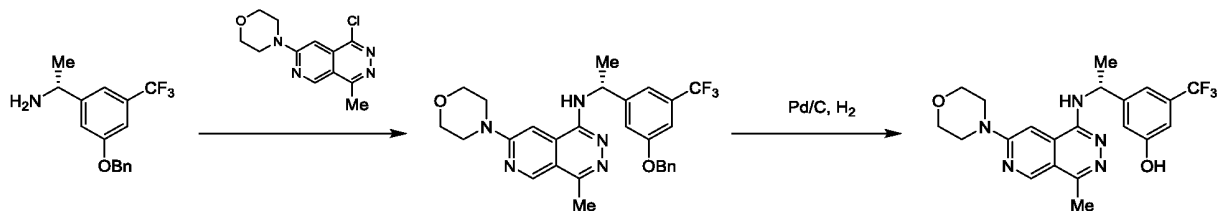
5 согласно примерам 20-2 – 20-3, показанные в таблице 20.

Таблица 20

№ пр.	Структура	Спектральные данные
20-2	 1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-((<i>R</i>)-1-((7-((<i>S</i>)-гексагидропиразино[2,1-<i>c</i>][1,4]оксазин-8(1<i>H</i>)-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)фенил)-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (s, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,71 – 5,63 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 4,39 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,93 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,32 – 2,17 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 4H), 1,23 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 531,3.
20-3	 1-(3-((1<i>R</i>)-1-((7-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-4-метилпиридо[3,4-<i>d</i>]пиридазин-1-ил)амино)этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,75 – 5,67 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). ЖХМС [M+1] ⁺ : 488,4.

ПРИМЕР 21-1

(*R*)-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенол



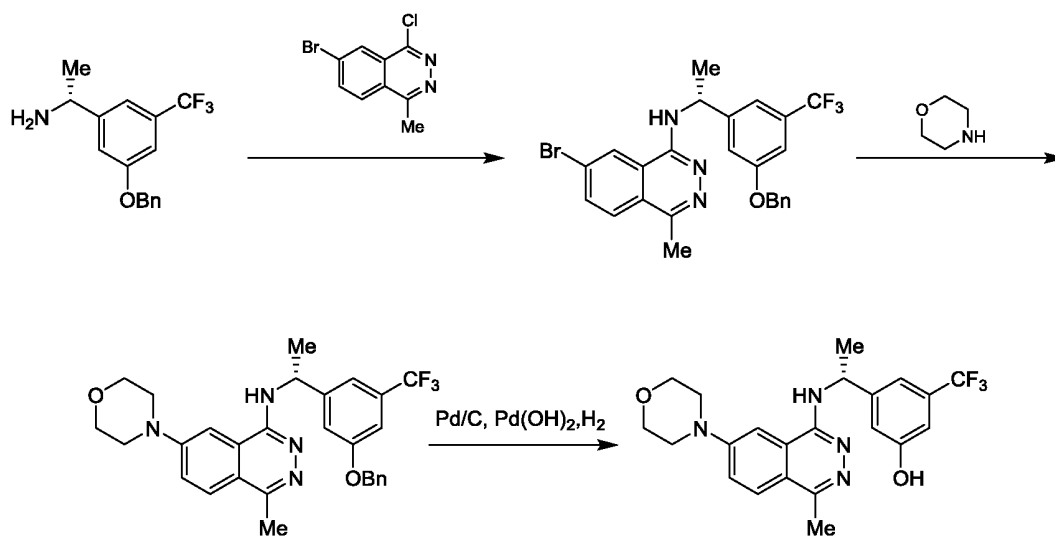
5

- [0666] Стадия А: В раствор (*R*)-1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (120 мг, 359 мкмоль, 0,95 экв., HCl) и 4-(1-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-7-ил)морфолина (100 мг, 378 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (3,00 мл) добавляли фторид калия (87,8 мг, 1,51 ммоль, 35,4 мкл, 4,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали раствор при 130°C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (15,0 мл), экстрагировали этилацетатом (10,0 мл × 3), промывали солевым раствором (5,00 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)-фенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (65,0 мг, 121 мкмоль, выход 32,1%, чистота 97,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 524,3.
- [0667] Перемешивали раствор (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-амин (65,0 мг, 124 мкмоль, 1,00 экв.), Pd/C (20,0 мг, чистота 10%) и гидроксида палладия (20,0 мг) в метаноле (5,00 мл) при 25°C в атмосфере водорода (15 psi (103 кПа)) при 20°C в течение 30 минут. Фильтровали раствор и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [(Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: MeCN; В%: 12%-42%)] с получением (*R*)-3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенола (12,2 мг, 25,2 мкмоль, выход 20,3%, чистота 99,4%, формиатная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 434,2.

[0668] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,06-9,94 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 4H), 3,70 - 3,69 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

[0669] Условия СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO_2 , и фаза В метанол (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 21-2



[0670] Стадия А: В раствор 6-бром-4-хлор-1-метилфталазина (279 мг, 1,09 ммоль, 1,20 экв.) и (*R*)-1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (300 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв., HCl) в диметилсульфоксиде (5,00 мл) добавляли фторид калия (263 мг, 4,52 ммоль, 106 мкл, 5,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов. Разбавляли смесь водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3).

[0671] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-метилфталазин-1-амин (150 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), морфолина (50,6 мг, 581 мкмоль, выход 64,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 516,0.

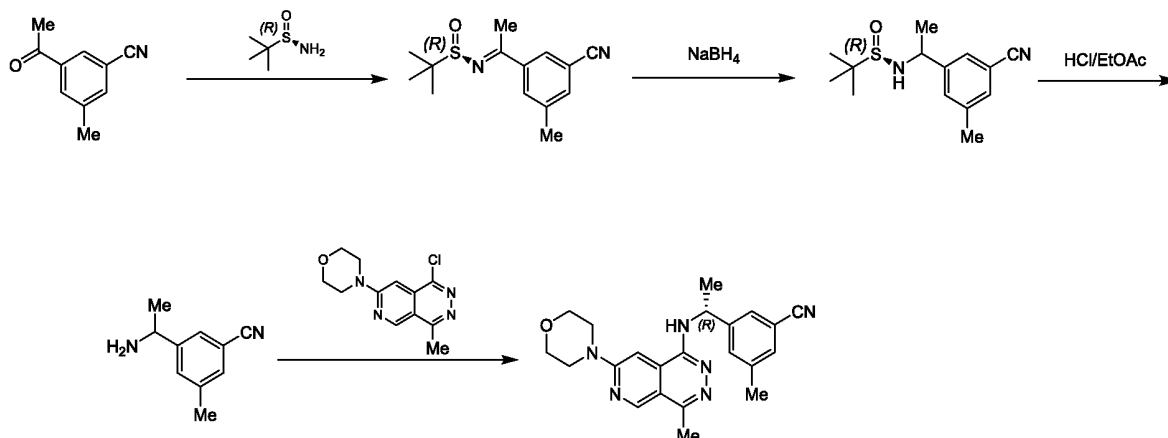
[0671] Стадия В: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-метилфталазин-1-амин (150 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), морфолина (50,6 мг,

- 0,58 ммоль, 51,1 мкл, 2,00 экв.), RuPhos (13,6 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.) и карбоната цезия (284 мг, 872 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,6 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.), затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию водой (15,0 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (15,0 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15,0 мл $\times$ 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (пластина с силикагелем, дихлорметан:метиловый спирт = 10:1, R_f = 0,3) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амин
- 10 (120 мг, 230 мкмоль, выход 79,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 523,3.
- [0672] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 5H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 5,50 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,44 - 3,39 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,8
- 15 Гц, 3H).
- [0673] Стадия С: В раствор (*R*)-*N*-(1-(3-(бензилокси)-5-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амин (120 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10,0 мл) добавляли Pd/C (80,0 мг, 0,03 ммоль, чистота 10%, 1,00 экв.) и гидроксид палладия (80,0 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.), затем перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1
- 20 часа в атмосфере водорода (15 psi (103 кПа)). Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [(колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 mM NH_4HCO_3), фаза В: MeCN; В%: 28%-58%)] с получением (*R*)-3-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенола (34,0 мг,
- 25 78,6 мкмоль, выход 34,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 433,3.
- [0674] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,95 (s, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,48 - 5,41 (m, 1H), 3,84 - 3,82 (m, 4H), 3,43 - 3,40 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
- [0675] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 50 $\times$ 4,6 мм, внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO_2 , и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: MeOH (0,05%
- 30

ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 21-3

(*R*)-3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил



[0676] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 3-ацетил-5-метилбензонитрила (0,50 г, 3,14 ммоль, 1,00 экв.), (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (495 мг, 4,08 ммоль, 1,30 экв.) и этоксида титана (1,43 г, 6,28 ммоль, 1,30 мл, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (5,00 мл), а затем перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем гасили реакцию, добавляя воду (10,0 мл) при 25°C, и экстрагировали смесь этилацетатом (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением (*R,E*)-*N*-(1-(3-циано-5-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (730 мг, 2,78 ммоль, выход 88,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 263,0.

[0677] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 0,4 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

[0678] Стадия В: В раствор (*R,E*)-*N*-(1-(3-циано-5-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (3,00 мл) добавляли боргидрид натрия (130 мг, 3,43 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Гасили реакцию раствором хлорида аммония (10,0 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли

остаток этилацетатом (60,0 мл) и промывали органический слой солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = 1/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(3-циано-5-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (280 мг, 1,06 ммоль, выход 92,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 265,1.

[0679] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,67 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 5,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 (s, 9H).

[0680] Стадия С: Перемешивали смесь (*R*)-*N*-(1-(3-циано-5-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (250 мг, 946 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси хлороводородная кислота / этилацетат (4,0 М, 2,60 мл, 11,0 экв.) при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия (5,00 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(1-аминоэтил)-5-метилбензонитрила (130 мг, 811 мкмоль, выход 85,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0681] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 4,01 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

[0682] Стадия D: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 3-(1-аминоэтил)-5-метилбензонитрила (100 мг, 624 мкмоль, 1,00 экв.), 4-(1-хлор-4-метилпиридо[3,4-d]пиридазин-7-ил)морфолина (165 мг, 624 мкмоль, 1,00 экв.) и фторида калия (109 мг, 1,87 ммоль, 3,00 экв.) в диметилсульфоксиде (0,20 мл), а затем перемешивали смесь при 130°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию водой (10,0 мл) при 25°C и экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3), фаза В: MeCN; В%: 24%-54%] с получением 3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино)-этил)бензонитрила (80,0 мг, 206 мкмоль, выход 32,9%, чистота 99,9%) в виде желтого твердого вещества. Разделяли энантиомеры путем СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK

AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: 0,1% NH₄OH в MeOH, фаза В: CO₂; В%: 25%].

[0683] **Пример 21-3**, (*R*)-3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил (элюируемый первым изомер):

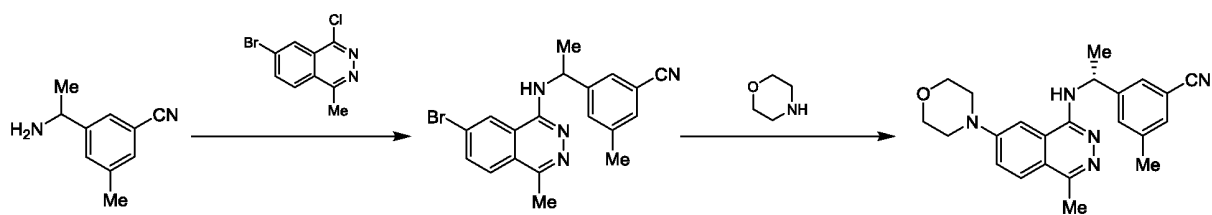
5 [0684] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,97 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,37 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 4H), 3,76 - 3,72 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H)

[0685] ЖХМС [M+1]⁺: 389,2.

[0686] Условия СФХ: «колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO₂, и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% ДЭА) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодействие: 100 бар (10 МПа)»

ПРИМЕР 21-4

(*R*)-3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил



15 [0687] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 3-(1-аминоэтил)-5-метилбензонитрила (100 мг, 624 мкмоль, 1,00 экв.), 6-бром-4-хлор-1-метилфалазина (161 мг, 624 мкмоль, 1,00 экв.) и фторида цезия (284 мг, 1,87 ммоль, 69,0 мкл, 3,00 экв.) в диметилсульфоксиде (0,20 мл), а затем перемешивали смесь при 130°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя воду (10,0 мл) при 25°C, экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток

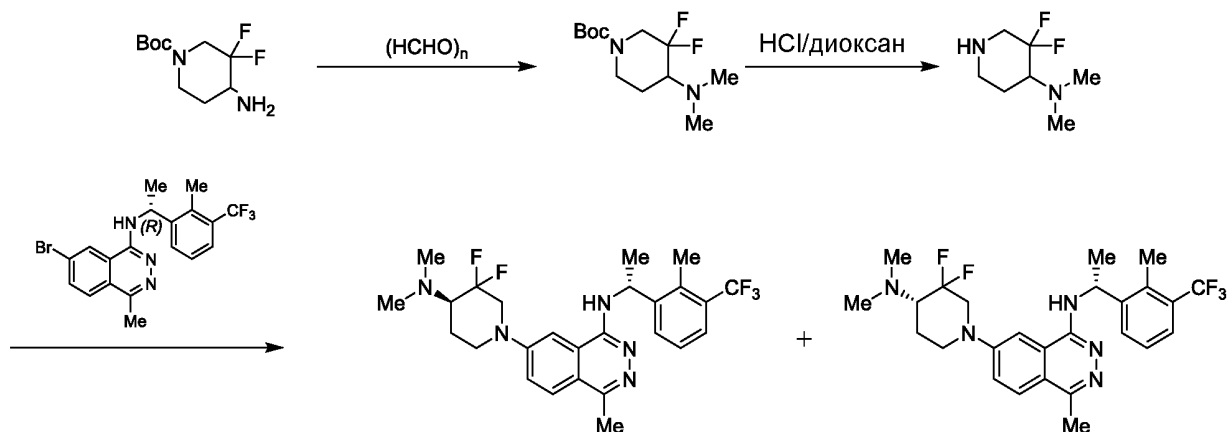
20 путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 1:1) с получением 3-(1-((7-бром-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-5-метилбензонитрила (50,0 мг, 131 мкмоль, выход 21,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 382,9.

25 [0688] 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 3-(1-((7-бром-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-5-метилбензонитрила (40,0 мг, 105 мкмоль, 1,00 экв.), морфолина (36,6 мг, 420 мкмоль, 36,9 мкл, 4,00 экв.), карбоната цезия (103 мг, 315 мкмоль, 3,00 экв.) и RuPhos

Pd G₃ (87,8 мг, 105 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя воду (10,0 мл) при 25°C, экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
 5 получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонок: Waters Xbridge 150 × 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃, фаза В: MeCN; В%: 25%-55%] с получением 3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрила (20,0 мг, 51,5 мкмоль, выход 49,0%, чистота 99,7%) в виде
 10 белого твердого вещества. Путем СФХ (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: NH₄OH в MeOH, фаза В: CO₂; В%: 30%) получали чистый (R)-энантиомер, (R)-3-метил-5-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)бензонитрил (4,51 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 388,2.
 [0689] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,88 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 5,41 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (s, 3H),
 15 1,64 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
 [0690] Условия СФХ: колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO₂, и фаза В MeOH (0,05% ДЭА); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% ДЭА) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C;
 20 противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 21-5 и ПРИМЕР 21-6

7-((R)-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-((R)-1-(2-метил-3-
 (трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин
 7-((S)-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-((R)-1-(2-метил-3-
 25 (трифторметил)фенил)этил)фалазин-1-амин



[0691] Стадия А: В раствор *трет*-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,27 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10,0 мл) добавляли параформальдегид (1,00 г, 1,27 ммоль, 1,00 экв.) и уксусную кислоту (7,63 мг, 127 мкмоль, 7,26 мкл, 0,10 экв.), перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 30 минут, затем в реакционную смесь за один раз добавляли цианоборгидрид натрия (479 мг, 7,62 ммоль, 6,00 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением соединения, *трет*-бутил-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 1,21 ммоль, выход 95,4%), в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 265,1.

[0692] Стадия В: В раствор *трет*-бутил-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли HCl в диоксане (4,00 М, 5,33 мл, 17,6 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, 3,3-дифтор-*N,N*-диметилпиперидин-4-амин (190 мг, 1,16 ммоль, выход 95,6%), в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

[0693] Стадия С: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь (*R*)-7-бром-4-метил-*N*-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин (220 мг, 519 мкмоль, 1,00 экв.), 3,3-дифтор-*N,N*-диметилпиперидин-4-амин (128 мг, 778 мкмоль, 1,50 экв.), *трет*-бутоксид натрия (199 мг, 2,07 ммоль, 4,00 экв.) и RuPhos Pd G₃ (43,4 мг, 51,9 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (5,00 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C, разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40,0 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

10 Сначала очищали остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол = 10:1) с получением белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 508,3.

[0694] Дополнительно очищали соединение и разделяли диастереомеры путем СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: фаза А: 0,1% NH₃ в H₂O, фаза В: MeOH; В%: 20%) с получением разделенных изомеров 7-((*R*)-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)фталазин-1-амин и 7-((*S*)-4-(диметиламино)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-*N*-((*R*)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-фталазин-1-амин.

15

[0695] Спектральные данные для соединения согласно примеру **21-5** (элюируемый первым изомер):

20

[0696] ЖХМС [M+1]⁺: 508,2

[0697] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,24 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,55 (ушир.d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 5,62 - 5,51 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,44 (ушир.t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,10 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

25

[0698] Спектральные данные для соединения согласно примеру **21-6** (элюируемый вторым изомер):

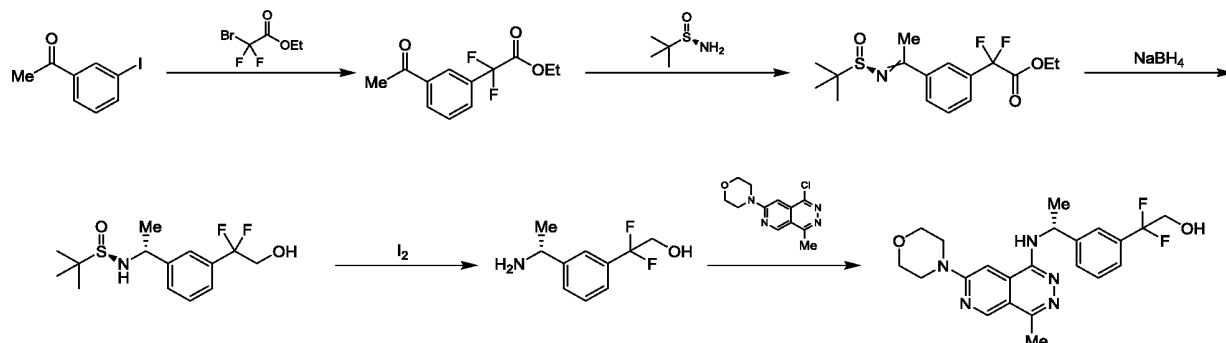
[0699] ЖХМС [M+1]⁺: 508,2

[0700] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,24 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 1H),

30

5,62 - 5,52 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 1H), 3,44 (ушир.т, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 21-7



5

[0701] Стадия А: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 1-(3-йодфенил)этан-1-она (4,60 г, 18,7 ммоль, 1,00 экв.), этил-2-бром-2,2-дифторацетата (4,17 г, 20,6 ммоль, 2,64 мл, 1,10 экв.) и порошка меди (3,56 г, 56,1 ммоль, 398 мкл, 3,00 экв.) в ДМСО (50,0 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь этилацетатом (100 мл), фильтровали и промывали фильтрат соевым раствором (50,0 мл × 3), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 80/1 до 30/1) с получением этил-2-(3-ацетилфенил)-2,2-дифторацетата (3,80 г, 15,7 ммоль, выход 83,9%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0702] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

[0703] Стадия В: В раствор этил-2-(3-ацетилфенил)-2,2-дифторацетата (2,00 г, 8,26 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,30 г, 10,8 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ (40,0 мл) добавляли бутаоксид титана (IV) (3,77 г, 16,5 ммоль, 3,42 мл, 2,00 экв.) и 1,2-диметоксиэтан (744 мг, 8,26 ммоль, 858 мкл, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (100 мл) и водой (5,00 мл), фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением этил-(R)-2-(3-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)-2,2-дифторацетата (2,40 г, 6,95 ммоль, выход 84,2%) в виде желтого маслянистого вещества.

25

[0704] Стадия С: В раствор этил-(*R*)-2-(3-(1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)-2,2-дифторацетата (2,20 г, 6,37 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20,0 мл) добавляли боргидрид натрия (964 мг, 25,5 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 28°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3) и сушили объединенные органические фазы и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 2/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,90 г, 2,95 ммоль, выход 46,3%) в виде желтого маслянистого вещества и (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,90 г, 2,95 ммоль, выход 46,3%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 306,1.

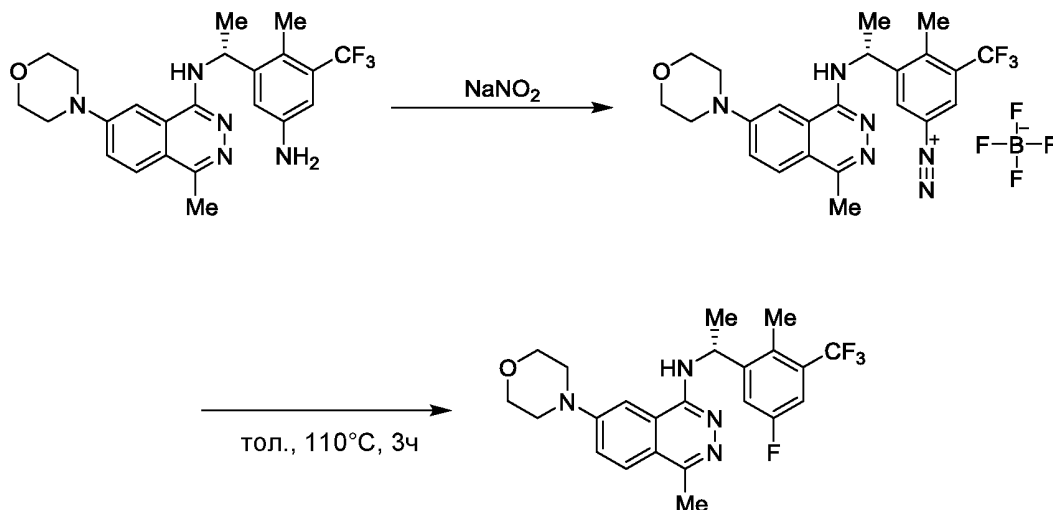
[0705] Стадия D: В раствор (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,90 г, 2,95 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8,00 мл) и воде (2,00 мл) добавляли йод (224 мг, 884 мкмоль, 178 мкл, 0,30 экв.) и перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Затем разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором сульфита натрия (10,0 мл) и водным раствором бикарбоната натрия (10,0 мл) и экстрагировали полученную смесь дихлорметаном / метанолом (10:1, 10,0 мл × 3). Сушили объединенные органические фазы и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-2-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (450 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

[0706] Стадия E: 3 раза дегазировали и продували азотом смесь 4-(1-хлор-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиридазин-7-ил)морфолина (200 мг, 756 мкмоль, 1,00 экв.), (*R*)-2-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (152 мг, 756 мкмоль, 1,00 экв.), BrettPhos Pd G₃ (68,5 мг, 75,6 мкмоль, 0,10 экв.) и *трет*-бутоксид натрия (218 мг, 2,27 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (3,00 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонок: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: ацетонитрил; В%: 9%-39%] с получением (*R*)-2,2-дифтор-2-(3-(1-((4-метил-7-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил)амино)этил)фенил)этан-1-ола (73,0 мг,

170 мкмоль, выход 22,5%, чистота 99,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 430,1.

[0707] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (ушир. d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 10H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИМЕР 21-8



[0708] Стадия А: В смесь (*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амина (100 мг, 224 мкмоль, 1,00 экв.) и тетрафторборной кислоты (253 мг, 1,15 ммоль, 179 мкл, чистота 40,0%, 5,13 экв.) в воде (3,00 мл) по каплям добавляли нитрит натрия (20,1 мг, 292 мкмоль, 1,30 экв.) в воде (0,60 мл) при 0°C, перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали осадок с фильтра при пониженном давлении с получением тетрафторбората (*R*)-4-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)бензолдiazония (100 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M-28]^+$: 429,0.

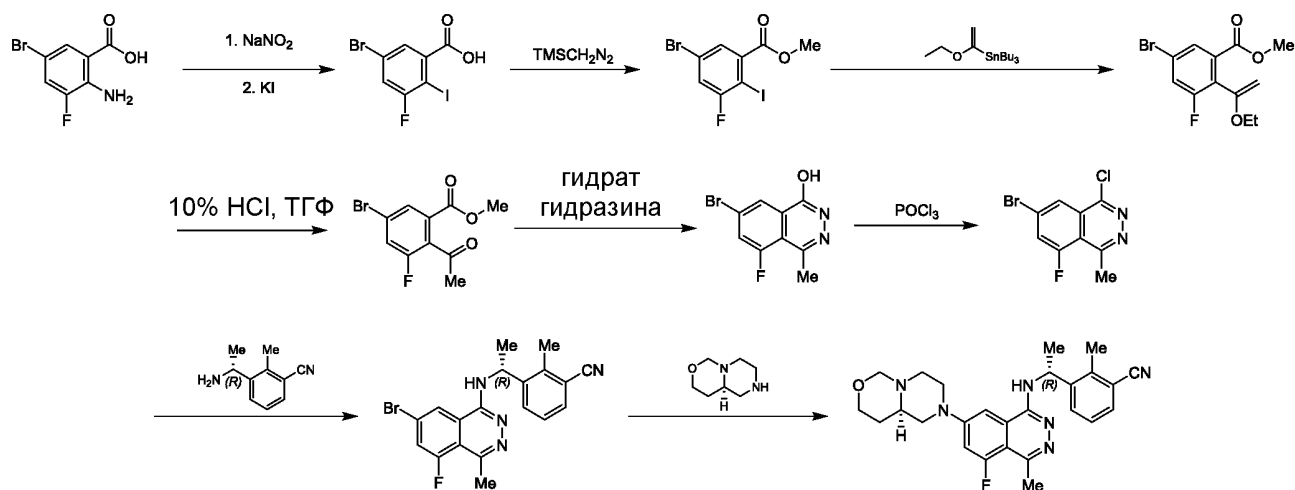
[0709] Стадия В: Нагревали раствор тетрафторбората (*R*)-4-метил-3-(1-((4-метил-7-морфолинофалазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)бензолдiazония (100 мг, 184 мкмоль, 1,00 экв.) в толуоле (1,00 мл) до 110°C, перемешивали смесь при 110°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,04% HCl), фаза В:

ацетонитрил; В%: 28%-52%] с получением (*R*)-*N*-(1-(5-фтор-2-метил-3-(трифторметил)-фенил)этил)-4-метил-7-морфолинофалазин-1-амин (13,1 мг, 28,9 мкмоль, выход 15,8%, чистота 99,3%, гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 449,1.

- 5 [0710] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 14,75 (ушир. s, 1H), 8,58 - 8,41 (m, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 5,50 - 5,37 (m, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 4H), 3,72 - 3,65 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 3H). [0711] Условия СФХ: Chiralcel OD-3 3 мкм, 0,46 см внутр.диам. × 5 см L; подвижная фаза: А СО₂ для СФХ, и В MeOH (0,05% изопропиламина); элюирование с градиентом: В в А, от 10% до 40% в течение 3 минут; расход: 4,0 мл/мин; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР 21-9

3-((*R*)-1-((5-фтор-7-((*R*)-гексагидро-2*H*,6*H*-пиразино[1,2-*c*][1,3]оксазин-2-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил



- 15 [0712] Стадия А: В раствор 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислоты (2,00 г, 8,55 ммоль, 1,00 экв.) в хлороводородной кислоте (4,0 М, 21,4 мл, 10,0 экв.) и воде (10,0 мл) добавляли нитрит натрия (708 мг, 10,3 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C, затем перемешивали смесь при
- 20 указанной температуре в течение 30 минут. После этого по каплям добавляли раствор йодида калия (2,13 г, 12,8 ммоль, 1,50 экв.), а затем нагревали смесь до 90°C и перемешивали в течение 30 минут. Охлаждали смесь и доводили до pH=9 карбонатом калия, а затем фильтровали. Доводили фильтрат до pH=4 при помощи HCl (4,0 М в воде),

фильтровали и сушили осадок в вакууме с получением 5-бром-3-фтор-2-йодбензойной кислоты (2,40 г, 6,96 ммоль, выход 81,4%) в виде желтого твердого вещества.

[0713] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 14,06 - 13,55$ (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H).

- 5 [0714] Стадия В: В раствор 5-бром-3-фтор-2-йодбензойной кислоты (2,40 г, 6,96 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (24,0 мл) и метаноле (8,00 мл) по каплям добавляли триметилсилилдиазометан (2,0 М, 6,96 мл, 2,00 экв.) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир /
- 10 этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением метил-5-бром-3-фтор-2-йодбензоата (2,47 г, 6,88 ммоль, выход 98,9%) в виде желтого твердого вещества.

[0715] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,76 - 7,69$ (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

- [0716] Стадия С: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь метил-5-бром-3-фтор-2-йодбензоата (2,47 г, 6,88 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олова (2,73 г, 7,57 ммоль, 2,55 мл, 1,10 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (483 мг, 688 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане
- 15 (30,0 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем выливали смесь в насыщенный раствор фторида калия (в воде, 50,0 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (100 мл $\times$ 3) и промывали объединенные органические фазы солевым раствором (50,0 мл $\times$ 3),
- 20 сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)-3-фторбензоата (1,80 г, 5,94 ммоль, выход 86,3%) в виде желтого маслянистого вещества.

- 25 [0717] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,69 - 7,65$ (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 5H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).

- [0718] Стадия D: В раствор метил-5-бром-2-(1-этоксивинил)-3-фторбензоата (1,80 г, 5,94 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли хлороводородную кислоту (2,0 М, 8,91 мл, 3,00 экв.) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем доводили смесь до
- 30 pH=7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали раствор этилацетатом (30,0 мл $\times$ 2). Сушили объединенные органические фазы над безводным

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 50/1 до 30/1) с получением метил-2-ацетил-5-бром-3-фторбензоата (1,40 г, 5,09 ммоль, выход 85,7%) в виде желтого маслянистого вещества.

5 [0719] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

[0720] Стадия E: В раствор метил-2-ацетил-5-бром-3-фторбензоата (1,20 г, 4,36 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (10,0 мл) добавляли гидрат гидразина (334 мг, 6,54 ммоль, 325 мкл, чистота 98%, 1,50 экв.) и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Затем охлажда-
10 смесь до 20°C, фильтровали и сушили осадок в вакууме с получением 7-бром-5-фтор-4-метилфталазин-1-ола (580 мг, 2,26 ммоль, выход 51,7%) в виде белого твердого вещества.

[0721] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,7 (ушир.s, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 2,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

[0722] Стадия F: В раствор 7-бром-5-фтор-4-метилфталазин-1-ола (300 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (6,00 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (453 мг, 3,50 ммоль, 10,0 мкл, 3,00 экв.) и перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. Затем гасили реакцию водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом (10,0 мл $\times$ 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток путем
20 колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = 5/1) с получением 7-бром-1-хлор-5-фтор-4-метилфталазина (150 мг, 544 мкмоль, выход 46,7%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 276,8.

[0723] Стадия G: В раствор 7-бром-1-хлор-5-фтор-4-метилфталазина (150 мг, 544 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляли фторид цезия (124 мг, 817 мкмоль, 30,1 мкл, 1,50 экв.) и (R)-3-(1-аминоэтил)-2-метилбензонитрил (87,2 мг, 544 мкмоль, 1,00 экв.) и перемешивали смесь при 130°C в течение 30 минут. Затем охлаждали смесь до 25°C, разбавляли этилацетатом (20,0 мл), промывали солевым раствором (10,0 мл $\times$ 3) и сушили
25 отделенные органические фазы и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 5/1
30 до 2/1) с получением (R)-3-(1-((7-бром-5-фтор-4-метилфталазин-1-ил)амино)этил)-2-

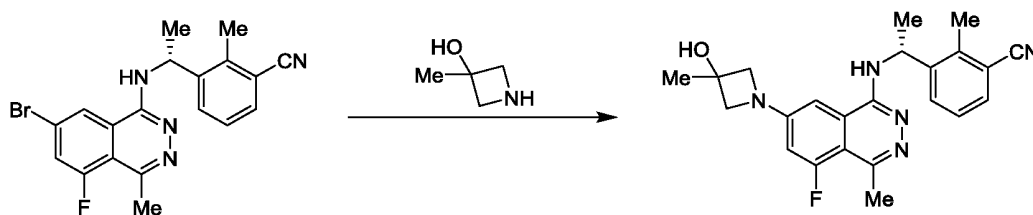
метилбензонитрила (160 мг, 401 мкмоль, выход 73,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 399,1.

[0724] Стадия Н: Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь (*R*)-3-(1-((7-бром-5-фтор-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (15,0 мг, 37,6 мкмоль, 1,00 экв.), (*R*)-гексагидро-2*H*,6*H*-пиразино[1,2-*c*][1,3]оксазина (10,5 мг, 48,8 мкмоль, 1,30 экв., 2 HCl), карбоната цезия (61,2 мг, 188 мкмоль, 5,00 экв.), RuPhos (3,51 мг, 7,51 мкмоль, 0,20 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (3,44 мг, 3,76 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл), а затем перемешивали смесь при 105°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты), фаза В: ацетонитрил; В%: 2%-32%] с получением 3-((*R*)-1-((5-фтор-7-((*R*)-гексагидро-2*H*,6*H*-пиразино[1,2-*c*][1,3]оксазин-2-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (7,70 мг, 15,2 мкмоль, выход 40,5%, чистота 99,9%, формиатная соль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 461,2.

[0725] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,52 (ушир.s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,59 - 5,51 (m, 1H), 4,11 (ушир.d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,96 (ушир.d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,97 (ушир.d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,80 (ушир.d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 7H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 21-10

(*R*)-3-(1-((5-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрил

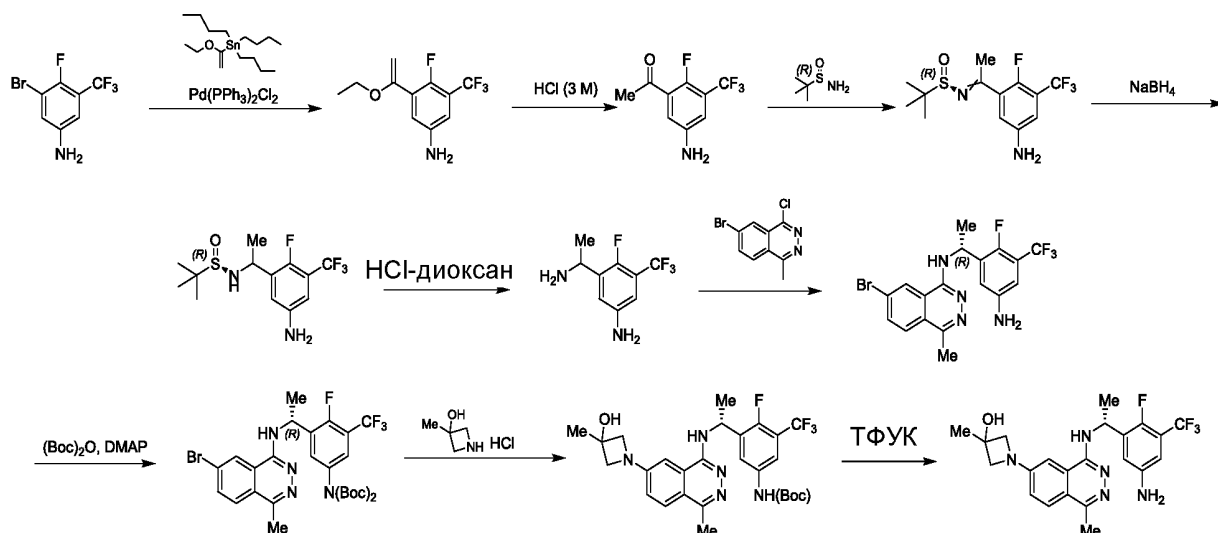


[0726] Дегазировали и продували азотом (3 раза) смесь (*R*)-3-(1-((7-бром-5-фтор-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (60,0 мг, 150 мкмоль, 1,00 экв.), 3-метилазетидин-3-ола (27,9 мг, 225 мкмоль, 1,50 экв., HCl), карбоната цезия (245 мг,

751 мкмоль, 5,00 экв.), RuPhos (14,0 мг, 30,1 мкмоль, 0,20 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13,8 мг, 15,0 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,225% муравьиной кислоты, фаза В: ацетонитрил; В%: 10%-40%] с получением (*R*)-3-(1-((5-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-2-метилбензонитрила (39,0 мг, 86,0 мкмоль, выход 57,3%, чистота 99,6%, формиатная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $[\text{M}+1]^+$: 406,1.

[0727] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,51 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 5,54 - 5,37 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 6H), 1,68 - 1,55 (m, 6H).

ПРИМЕР 21-11



[0728] Стадия А: Перемешивали раствор 3-бром-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (4,00 г, 15,5 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олова (5,60 г, 15,5 ммоль, 5,23 мл, 1,00 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (326 мг, 0,47 ммоль, 0,03 экв.) в 1,4-диоксане (10,0 мл) при 80°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C, выливали в насыщенный водный раствор фторида калия (200 мл) и перемешивали в течение 30 минут с получением суспензии и фильтровали суспензию, затем экстрагировали фильтрат этилацетатом (200 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили

над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, 3-(1-этоксивинил)-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (6,00 г, 24,1 ммоль, 1,00 экв., неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 [0729] Стадия В: В раствор 3-(1-этоксивинил)-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (6,00 г, 24,1 ммоль, 1,00 экв., неочищенный) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли хлороводородную кислоту (3,00 М, 8,03 мл, 1,00 экв.) в атмосфере азота и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (40,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (40,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым
10 раствором (40,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением 1-(5-амино-2-фтор-3-

[0730] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,18 (dd, J = 3,0, 5,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 3,2, 5,6 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,54 (d, J = 4,4 Гц, 3H).

[0731] Стадия С: В раствор 1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,00 г, 9,04 ммоль, 1,00 экв.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,42 г, 11,8 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (5,14 г, 18,1 ммоль, 5,34 мл, 2,00 экв.) и 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан (4,69 г, 34,9 ммоль, 5,00 мл, 3,86 экв.) и перемешивали смесь при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 1/1) с получением (*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-
20 сульфинамида (500 мг, 1,54 ммоль, выход 17,1%) в виде желтого маслянистого вещества.

25 [0732] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,07 (ушир.s, 1H), 6,95 (ушир.s, 1H), 3,83 (ушир.s, 2H), 2,74 (ушир.d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,31 (s, 9H).

[0733] Стадия D: В раствор (*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,10 г, 3,39 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15,0 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (385 мг, 10,2 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C в
30 атмосфере азота. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа, затем медленно разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (40,0 мл) и экстрагировали

полученный смешанный раствор этилацетатом (30,0 мл× 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от = 30/1 до 1/1) с получением (R)-N-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (600 мг, 1,84 ммоль, выход 54,2%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 327,0.

[0734] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,97 - 6,83 (m, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 3,71 - 3,44 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 9H). (отношение диастереоизомеров составляло ~2:1).

[0735] Стадия E: В раствор (R)-N-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (600 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) по каплям добавляли HCl (4,00 M в диоксане, 5,00 мл, 10,9 экв.), затем перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и доводили остаток до pH=8, медленно добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Экстрагировали водный раствор смесью ДХМ:метанол (10:1, 20,0 мл × 5) и промывали объединенные органические фазы соевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(1-аминоэтил)-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (350 мг, 1,58 ммоль, выход 85,7%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[0736] Стадия F: Перемешивали раствор 3-(1-аминоэтил)-4-фтор-5-(трифторметил)анилина (140 мг, 630 мкмоль, 1,00 экв.), 6-бром-4-хлор-1-метилфалазина (162 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) и фторида калия (183 мг, 3,15 ммоль, 73,8 мкл, 5,00 экв.) в ДМСО (3,00 мл) при 130°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Выливали смесь в воду (20,0 мл) и экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (20,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (0,05% HCl), фаза В: ацетонитрил; В%: 14%-44%] с получением N-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-

метилфалазин-1-амина (10,0 мг, 18,1 мкмоль, выход 2,86%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 443,1.

[0737] Затем очищали рацемат *N*-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-метилфалазин-1-амина (100 мг, 226 мкмоль, 1,00 экв.) путем СФХ [колошка: DAICEL CHIRALPAK AS(250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: фаза А: (0,1% NH₄OH) в MeOH, фаза В: CO₂; В%: 25%-25%] с получением (*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-метилфалазин-1-амина в качестве элюируемого первым изомера (20,0 мг, 45,1 мкмоль, выход 20,0%) в виде белого твердого вещества.

[0738] Стадия G: Перемешивали раствор (*R*)-*N*-(1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)-7-бром-4-метилфалазин-1-амина (20,0 мг, 45,1 мкмоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбоната (11,8 мг, 54,2 мкмоль, 12,4 мкл, 1,20 экв.) и *N,N*-диметилпиридин-4-амина (5,51 мг, 45,1 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) при 20°C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (20,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20,0 мл × 3) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (силикагель, дихлорметан/метиловый спирт = 20/1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(3-(1-((7-бром-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-4-фтор-5-(трифторметил)фенил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (15,0 мг, 23,3 мкмоль, выход 51,7%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС $[M+3]^+$: 644,9.

[0739] Стадия H: Перемешивали раствор *трет*-бутил-(*R*)-(3-(1-((7-бром-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-4-фтор-5-(трифторметил)фенил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (15,0 мг, 23,3 мкмоль, 1,00 экв.), 3-метилазетидин-3-ола (7,46 мг, 46,6 мкмоль, 2,00 экв., соль HCl), RuPhos (2,18 мг, 4,66 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (2,13 мг, 2,33 мкмоль, 0,10 экв.) и карбоната цезия (38,0 мг, 0,12 ммоль, 5,00 экв.) в 1,4-диоксане (2,00 мл) при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C, выливали в воду (10,0 мл) и экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (10,0 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (диоксид кремния, дихлорметан : метиловый спирт = 10:1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(4-фтор-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-

метилфалазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенил)карбамата (10,0 мг, 15,3 мкмоль, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 550,1.

[0740] В раствор *трет*-бутил-(*R*)-(4-фтор-3-(1-((7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-метилфалазин-1-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенил)карбамата (10,0 мг, 15,4 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) по каплям добавляли ТФУК (308 мг, 2,70 ммоль, 0,20 мл, 175 экв.) при 20°C и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), фаза В: ацетонитрил; В%: 20% - 50%] с получением (*R*)-1-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-1-метилфалазин-6-ил)-3-метилазетидин-3-ола (1,12 мг, 2,41 мкмоль, выход 15,6%, чистота 96,6%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС $[M+1]^+$: 450,4.

[0741] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,80 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,83 - 6,80 (m, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 5,51 - 5,45 (m, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H).

[0742] СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм внутр.диам., 3 мкм; подвижная фаза: фаза А CO₂, и фаза В MeOH (0,05% диэтиламина); элюирование с градиентом: MeOH (0,05% диэтиламина) в CO₂, от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар (10 МПа).

ПРИМЕР А

[0743] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению связывают SOS1 и предотвращают занятие сайта связывания SOS1 меченным лигандом-меткой.

[0744] Измеряли способность соединения формулы (I) связывать SOS1 в исследовании замещения лиганда методом HTRF. Инкубировали рекомбинантный полипептид SOS1 человека (соответствующий аминокислотам 564-1049, экспрессированный в *E. Coli*, содержащий N-концевой StrepII-TEV, C-концевую His-метку. ММ=60,59 кДа) с предложенным соединением формулы (I) (в маточном растворе ДМСО) в буфере (25 мМ HEPES pH 7,5, 25 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,01% Brij 35, 0,02% БСА, 0,1% ДМСО). После 15-минутной инкубации при комнатной температуре в раствор, содержащий полипептид SOS1 и предложенное соединение формулы (I) добавляли раствор, содержащий

специально изготовленную метку Cy5 и MAb Anti-6HIS Tb Cryptate Gold (Cisbio 61HI2TLA) в буфере. После 1-часовой инкубации при комнатной температуре измеряли сигнал HTRF при помощи планшетного анализатора Envision (Perkin Elmer) согласно инструкциям производителя. Возбуждение происходило в диапазоне 245-395 нм, детектировали испускание 1 при (657,5-672,5) нм и испускание 2 при (606,5-623,5) нм. Вычисляли отношение HTRF по формуле: $[\text{испускание 1} / \text{испускание 2}] * 10000$.

[0745] Фоновые сигналы вычисляли в лунках, в которые не добавляли белок. Переводили значения сигналов с вычтенным фоном в уровень связывания в % по сравнению с контрольным опытом с ДМСО. Анализировали данные при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 4 со следующими настройками: «сигмоидальная кривая зависимости доза-ответ (переменный коэффициент наклона)»; 4-параметрическая модель для коэффициента Хилла (ограничения: минимум = константа, равная 0; максимум = должен составлять менее 120).

[0746] Результаты показаны в таблице 21. Пояснение: Н.О. = не определяли.

Таблица 21

Ингибирование связывания метки с SOS1 при использовании предложенных соединений формулы (I)

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1-1	61	1-21	1,8
1-2	35	1-22	1,7
1-3	2,3	1-23	2,4
1-4	2,1	2-1	Н.О.
1-5	2,5	2-2	13
1-6	6,8	2-3	10
1-7	2,1	2-4	47,6
1-8	1,6	3-1	5,2
1-9	2,3	3-2	3,6
1-10	2,3	3-3	2,3
1-11	>10000	3-4	129
1-12	664	3-5	4
1-13	31	3-6	133
1-14	25	4-1	6,5
1-15	2,7	4-2	6,3
1-16	1,6	4-3	4,5
1-17	6,2	4-4	2,5
1-18	0,73	5-1	7,2
1-19	2,6	5-2	5,9
1-20	145		

5

ПРИМЕР В

[0747] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению связывают SOS1 и предотвращают занятие сайта связывания SOS1 меченным лигандом-меткой.

[0748] Измеряли способность соединения формулы (I) связывать SOS1 в исследовании замещения лиганда методом HTRF. Инкубировали рекомбинантный полипептид SOS1

10

человека (соответствующий аминокислотам 560-1049, экспрессированный в *E. Coli*, содержащий N-концевой His-TEV-AviTag-SOS1 MM=59,4 кДа) и меченный лантанидом стрептавидин (CisBio) с предложенным соединением формулы (I) (в маточном растворе ДМСО) в буфере (25 mM HEPES pH 7,5, 25 mM NaCl, 1 mM DTT, 0,01% Brij 35, 0,02% БСА, 0,1% ДМСО). После 10-15-минутной инкубации при комнатной температуре в раствор, содержащий полипептид SOS1 и предложенное соединение формулы (I), добавляли раствор, содержащий специально изготовленную метку Cy5 и MAб Anti-6HIS Tb Cryptate Gold (Cisbio 61HI2TLA) в буфере. После 1-часовой инкубации при комнатной температуре измеряли сигнал HTRF при помощи планшетного анализатора Clairostar (BMG Labtech) согласно инструкциям производителя. Использовали фильтр возбуждения EX-TR и детектировали испускание 1 при 650-610 нм и испускание 2 при 620-610 нм. Вычисляли отношение HTRF по формуле: $[\text{испускание 1} / \text{испускание 2}] * 10000$.

[0749] Вычисляли фоновые сигналы в лунке, содержащей 10 мкМ ингибитора, который заведомо обеспечивал 100% ингибирование при данной концентрации. Переводили значения сигналов с вычтенным фоном в уровень связывания в % по сравнению с контрольным опытом с ДМСО. Анализировали данные при помощи программного обеспечения XLFIT (IDBS) с использованием уравнения Моррисона для конкурентного связывания и получали значения K_i для соединения формулы (I).

[0750] Результаты показаны в таблице 22.

20

Таблица 22

Ингибирование связывания метки с SOS1 при использовании предложенных соединений формулы (I)

№ примера	K_i (нМ)	№ примера	K_i (нМ)
1-24		12-14	0,55
1-25	0,95	12-15	0,25
1-26	1,16	12-16	0,87
1-27		12-17	0,46
1-28	0,17	12-18	0,62
1-29	0,51	12-19	1,00
1-30		12-20	1,60
1-31		12-21	1,32

№ примера	K _i (нМ)	№ примера	K _i (нМ)
1-32	0,42	12-22	1,24
1-33	0,70	12-23	1,05
1-34	0,45	12-24	1,24
1-35	0,47	12-25	2,41
1-36		12-26	0,45
1-37	0,25	12-27	2,81
1-38	0,50	12-28	1,53
1-39		12-29	1,67
1-40	0,27	12-30	2,63
1-41		12-31	1,02
1-42		12-32	0,97
1-43	1,36	12-33	0,30
1-44	0,42	12-34	4,24
1-45	0,42	12-35	3,78
1-46		12-36	0,99
1-47	2,08	12-37	0,85
1-48	0,56	12-38	1,29
1-49		12-39	0,91
1-50		12-40	0,64
2-5	1,78	12-41	40,24
2-6	2,10	12-42	0,79
2-7		12-43	3,38
2-8	2,99	12-44	1,16
2-9		12-45	3,78
2-10	1,72	12-46	0,92
2-11	2,83	12-47	38,69
2-12	5,75	12-48	16,96
5-3	390,50	12-49	39,66
5-4	47,90	12-50	3,02

№ примера	K _i (нМ)	№ примера	K _i (нМ)
6-1	0,11	12-51	0,79
6-2	1,35	12-52	1,06
6-3	0,02	12-53	0,83
6-4	0,11	12-54	5,37
6-5	0,12	12-55	3,10
6-6	0,11	12-56	31,09
6-7	0,29	12-57	92,17
6-8	39,20	12-58	14,62
6-9	0,24	12-59	0,47
6-10	<0,01	12-60	0,25
6-11	9,10	12-61	1,68
6-12	0,88	12-62	
6-13	0,29	12-63	0,83
6-14	5,51	12-64	0,51
6-15	12,55	12-65	0,72
6-16	10,07	12-66	2,10
6-17	56,45	12-67	0,36
6-18	316,70	12-68	0,37
6-19	2,32	12-69	0,93
7-1	0,40	12-70	0,68
7-2	0,33	12-71	4,48
7-3	0,32	12-72	4,39
7-4	0,47	12-73	1,67
7-5	0,82	12-74	10,48
7-6	1,41	12-75	13,99
7-7	0,92	12-76	1,06
8-1	1,38	12-77	28,51
8-2	3,74	12-78	2,66
9-1	109,00	12-79	36,27

№ примера	K _i (нМ)	№ примера	K _i (нМ)
9-2	0,93	12-80	37,38
10-1	3,07	12-81	28,98
10-2	14,90	12-82	20,95
10-3	0,71	12-83	50,64
10-4	0,08	12-84	43,44
10-5	<0,01	12-85	27,62
10-6	0,64	12-86	0,98
10-7	0,07	12-87	3,17
10-8	0,09	12-88	2,03
10-9	0,05	12-89	0,25
10-10	0,01	12-90	
10-11	0,01	12-91	
10-12	0,40	12-92	
10-13	0,49	12-93	
10-14		12-94	
10-15		12-95	
10-16	7,75	12-96	
10-17		12-97	
10-18	1,41	12-98	19,04
10-19	0,28	12-99	0,93
10-20		12-100	1,07
10-21		12-101	1,45
10-22	0,45	12-102	0,25
10-23	0,42	12-103	10,93
10-24	1,34	12-104	6,10
10-25	1,47	12-105	10,89
10-26	0,47	12-106	11,05
10-27	0,46	12-107	35,65
10-28	0,45	12-108	22,11

№ примера	K _i (нМ)	№ примера	K _i (нМ)
10-29	0,39	12-109	2,61
10-30	0,41	12-110	3,54
10-31	0,35	12-111	8,09
10-32	0,20	12-112	2,20
10-33	0,69	12-113	2,62
10-34	0,56	12-114	69,26
10-35	0,31	12-115	1,66
10-36	0,23	12-116	
10-37	0,24	12-117	
10-38	0,71	12-118	
10-39	1,49	12-119	
10-40	0,43	12-120	49,78
10-41	0,52	12-121	39,24
10-42	0,31	12-122	170,30
10-43	1,13	12-123	50,43
10-44	0,51	12-124	64,46
10-45	2,16	12-125	10,29
10-46	1,13	12-126	14,04
10-47	1,19	12-127	6,08
10-48	1,35	12-128	
10-49	0,56	12-129	
10-50	3,74	12-130	
10-51	1,40	12-131	3,6
10-52	44,45	12-132	11
10-53		12-133	11,5
10-54	1,34	12-134	7,1
10-55	0,76	13-1	2,77
10-56	1,59	13-2	191,10
10-57	0,75	13-3	12,23

№ примера	K_i (нМ)	№ примера	K_i (нМ)
10-58	5,78	14-1	8,97
10-59	30,91	14-2	
10-60	2,00	14-3	14,46
10-61	1,61	14-4	8,55
10-62	0,90	14-5	2,54
10-63	0,54	14-6	2,56
10-64	1,70	15-1	3,37
10-65	0,95	15-2	0,42
10-66	0,78	15-3	0,94
10-67	2,57	16-1	14,42
10-68	0,75	16-2	19,40
10-69	3,07	16-3	13,41
10-70	0,89	16-4	10,41
10-71	0,39	16-5	5,50
10-72	46,10	16-6	6,50
10-73	0,63	16-7	78,79
10-74	4,26	16-8	21,24
10-75	6,51	16-9	35,62
10-76	3,44	16-10	81,01
10-77	0,75	16-11	107,50
10-78	1,16	16-12	9,58
10-79	4,15	16-13	25,82
10-80	5,75	16-14	1,71
10-81	0,90	17-1	4,33
10-82	0,86	17-2	12,47
10-83	4,54	17-3	12,80
10-84	2,01	17-4	14,39
10-85	0,78	18-1	0,98
10-86	1,51	18-2	5,27

№ примера	K_i (нМ)	№ примера	K_i (нМ)
10-87		18-3	1,37
11-1	0,01	18-4	1,64
11-2	<0,01	19-1	6,16
11-3	<0,01	19-2	95,00
11-4	0,01	19-3	19,28
11-5	0,01	20-1	0,92
11-6	0,42	20-2	0,75
12-1	0,20	20-3	0,92
12-2	0,60	20-5	0,40
12-3	0,74	21-1	2,93
12-4		21-2	1,67
12-5		21-3	14,41
12-6	0,87	21-4	13,69
12-7	0,40	21-5	1,34
12-8	1,14	21-6	0,93
12-9	0,47	21-7	0,71
12-10	1,78	21-8	3,17
12-11	8,76	21-9	2,10
12-12	21,64	21-10	5,73
12-13	1,57	21-11	

[0751] Как показано в таблице 22, предложенные соединения согласно настоящему изобретению с высокой активностью ингибировали связывание метки SOS1 с белком SOS1.

5

ПРИМЕР С

[0752] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению связывают SOS1 и ингибируют опосредованный SOS1 обмен нуклеотидов MANT-ГДФ (предварительно введенный в KRAS человека) на ГТФ в рекомбинантном KRAS человека.

- [0753] Измеряли способность предложенного соединения формулы (I) связывать SOS1 и ингибировать обмен нуклеотидов MANT-ГДФ на ГТФ в рекомбинантном KRAS человека в исследовании флуоресценции. Инкубировали рекомбинантный полипептид SOS1 человека (соответствующий аминокислотам 564-1049, экспрессируемый в *E. coli*, содержащий С-концевую метку StrepII, MM=60,59 кДа) в буфере (40 mM HEPES 7,4, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,002% Triton X100, 0,1% ДМСО) с предложенным соединением формулы (I) (в маточном растворе ДМСО) при комнатной температуре в течение 15 минут. Инкубировали смесь рекомбинантного полипептида KRAS человека с предварительно введенным MANT-ГДФ (соответствующего аминокислотам 2-169, экспрессируемого в *E. coli*, содержащего N-концевую отщепляемую TEV His-метку, MM 21,4 кДа) и ГТФ в течение 5 минут в буфере (40 mM HEPES 7,4, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,002% Triton X100, 0,1% ДМСО) при комнатной температуре, затем добавляли к смеси SOS1/соединение. Отслеживали прохождение реакции при комнатной температуре в течение 60 минут при помощи планшетного анализатора Clariostar (возбуждение 370±15 нм, испускание 450±20 нм) согласно инструкциям производителя. Вычисляли коэффициент наклона линейной части кривой прохождения реакции при помощи программного обеспечения Clariostar. Типовой интервал для анализа составлял 8-30 минут. Фоновые сигналы вычисляли в лунках, в которые не добавляли белок. Переводили значения сигналов с вычтенным фоном в уровень активности в % по сравнению с контрольным опытом с ДМСО. Анализировали данные при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 4 со следующими настройками: «сигмоидальная кривая зависимости доза-ответ (переменный коэффициент наклона)»; 4-параметрическая модель для коэффициента Хилла (ограничения: минимум = константа, равная 0; максимум = должен составлять менее 120).
- [0754] Значения IC₅₀, определенные на основании сигнала флуоресценции, для предложенных соединений формулы (I) показаны в таблице 23.

Таблица 23

№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1-1	35
1-2	20
1-4	7
1-5	9
1-6	12
1-7	8
1-8	8
1-9	7
1-10	9

[0755] Как показано в таблице 23, предложенные соединения согласно настоящему изобретению могли с высокой активностью ингибировать опосредованный SOS1 обмен нуклеотидов на ГТФ, блокируя обмен MANT-ГДФ.

ПРИМЕР D

[0756] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению предотвращают опосредованный KRas обмен нуклеотидов на ГТФ, опосредованный SOS1, для ингибирования активности KRas и ингибирования тем самым выработки последующего эффектора каскада pERK.

[0757] Высеивали клетки MKN1 (15000/лунка) или H358 (30000/лунка) в черный 96-луночный планшет для клеточных культур с прозрачным плоским дном лунок (Corning, кат.№ 3904) и инкубировали при 37°C в течение ночи. В день исследования 1 к клеткам добавляли соединения формулы (I) при начальной концентрации 10 мкМ и последовательно разбавляли 3х для получения всего 9 концентраций. Инкубировали клетки в течение примерно 0,5-1 часа совместно с соединениями, растворенными в ДМСО, при 37°C. Немедленно фиксировали клетки, добавляя 50 мкл 4% формальдегида во все лунки в вытяжном шкафу, и инкубировали планшеты в течение 20 минут при комнатной температуре. Удаляли формальдегид из планшетов и добавляли 150 мкл ледяного метанола для повышения проницаемости клеток в течение 10 минут при -20°C. Удаляли метанол и всю остаточную жидкость из каждого планшета, простукивая планшет

бумажными полотенцами. Затем блокировали клетки 150 мкл блокирующего буфера Odyssey (LI-COR Biosciences, кат.№ 927-50010) с использованием 0,05% Tween в течение 1 часа при комнатной температуре на встряхивателе. Удаляли блокирующий буфер и добавляли 50 мкл первичных антител к pERK (Cell Signaling Technology, кат.№ 9101L; кроличье, 1:500) и GapDH (Millipore кат.№ MAB34; мышиное, 1:5000), разбавленных в блокирующем буфере Odyssey. Инкубировали планшеты в течение ночи при 4°C на встряхивателе.

[0758] В день исследования 2 удаляли раствор первичных антител. Промывали каждый планшет 3х 150 мкл 1х PBST (ФБР + 0,1 % Tween 20) и инкубировали с 50 мкл вторичных антител: анти-кроличье (LI-COR Biosciences кат.№ 926-32211) и антимышиное (LI-COR Biosciences кат.№ 68070), разбавленных 1:800 в блокирующем буфере Odyssey, совместно с Tween при комнатной температуре на встряхивателе в течение 2 часов (без доступа света). Удаляли раствор вторичных антител и промывали каждый планшет 3х PBST. Удаляли всю остаточную жидкость и визуализировали планшет при помощи прибора Licor Odyssey согласно инструкции производителя с использованием заданного фокусного расстояния 3 мм и одновременно фильтров 800 нм и 700 нм. Полученные для каждой сканированной лунки, нормированные по GAPDH значения делили на среднее значение в лунках с носителем для получения уровня ингибирования pERK в %. Затем вычисляли значения IC₅₀ при помощи программного обеспечения Graph Pad Prism.

[0759] Результаты показаны в таблице 24. Пояснение: Н.О. = не определяли.

Таблица 24

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1–2	1050	11–1	10
1–3	52	11–2	27
1–4	134	11–3	48
1–5	60	11–4	25
1–6	54	11–5	12
1–7	31	11–6	55
1–8	66	12–1	5
1–9	90	12–2	9

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1-10	132	12-3	30
1-11	>10000	12-4	370
1-12	3965	12-5	850
1-13	378	12-6	522
1-14	165	12-7	66
1-15	24	12-8	38
1-16	348	12-9	10
1-17	414	12-10	46
1-18	58	12-11	142
1-19	116	12-12	249
1-20	3739	12-13	39
1-21	187	12-14	17
1-22	70	12-15	17
1-23	58	12-16	11
1-24	25	12-17	17
1-25	47	12-18	37
1-26	57	12-19	59
1-27	61	12-20	62
1-28	61	12-21	57
1-29	71	12-22	89
1-30	79	12-23	46
1-31	83	12-24	38
1-32	101	12-25	35
1-33	109	12-26	27
1-34	119	12-27	14
1-35	123	12-28	17
1-36	125	12-29	16
1-37	131	12-30	54

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1-38	136	12-31	70
1-39	170	12-32	18
1-40	171	12-33	55
1-41	195	12-34	51
1-42	201	12-35	35
1-43	216	12-36	12
1-44	235	12-37	32
1-45	335	12-38	97
1-46	341	12-39	75
1-47	349	12-40	24
1-48	364	12-41	1274
1-49	426	12-42	27
1-50	453	12-43	44
2-1	308	12-44	38
2-2	118	12-45	250
2-3	45	12-46	37
2-4	1929	12-47	307
2-5	82	12-48	114
2-6	83	12-49	161
2-7	142	12-50	25
2-8	148	12-51	48
2-9	172	12-52	60
2-10	223	12-53	47
2-11	243	12-54	45
2-12	304	12-55	59
3-1	128	12-56	301
3-2	69	12-57	1857
3-3	20	12-58	38

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
3-4	1059	12-59	19
3-5	4218	12-60	24
3-6	4259	12-61	21
4-1	327	12-62	
4-2	131	12-63	
4-3	71	12-64	29
4-4	130	12-65	16
5-1	669	12-66	77
5-2	120	12-67	
5-3	Н.О.	12-68	
5-4	1623	12-69	
6-1	79	12-70	13
6-2	100	12-71	
6-3	12	12-72	19
6-4	47	12-73	
6-5	10	12-74	
6-6	40	12-75	87
6-7	74	12-76	56
6-8	Н.О.	12-77	
6-9	48	12-78	94
6-10	271	12-79	173
6-11	31	12-80	295
6-12	30	12-81	
6-13	20	12-82	330
6-14	320	12-83	749
6-15	172	12-84	280
6-16	333	12-85	602
6-17	412	12-86	

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
6-18	3696	12-87	
6-19	242	12-88	
7-1	79	12-89	
7-2	73	12-90	
7-3	28	12-91	
7-4	14	12-92	
7-5	110	12-93	
7-6	110	12-94	
7-7	115	12-95	
8-1	164	12-96	
8-2	605	12-97	
9-1	>10000	12-98	
9-2	176	12-99	
10-1	183	12-100	
10-2	1366	12-101	22
10-3	85	12-102	
10-4	14	12-103	107
10-5	108	12-104	92
10-6	21	12-105	97
10-7	22	12-106	114
10-8	34	12-107	
10-9	54	12-108	
10-10	17	12-109	
10-11	22	12-110	
10-12	29	12-111	
10-13	39	12-112	
10-14	1150	12-113	
10-15	844	12-114	

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
10-16	325	12-115	19
10-17	2629	12-116	
10-18	291	12-117	
10-19	69	12-118	
10-20	1646	12-119	
10-21	444	12-120	
10-22	38	12-121	
10-23	19	12-122	
10-24	69	12-123	
10-25	103	12-124	856
10-26	164	12-125	114
10-27	154	12-126	
10-28	161	12-127	
10-29	70	12-128	
10-30	48	12-129	
10-31	3585	12-130	
10-32	28	12-131	28
10-33	275	12-132	76
10-34	136	12-133	97
10-35	1000	12-134	
10-36	79	13-1	149
10-37	55	13-2	2068
10-38	29	13-3	195
10-39	110	14-1	68
10-40	11	14-2	139
10-41	30	14-3	
10-42	43	14-4	89
10-43	138	14-5	70

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
10-44	53	14-6	142
10-45	57	15-1	28
10-46	157	15-2	8
10-47	55	15-3	34
10-48	75	16-1	245
10-49	107	16-2	284
10-50	205	16-3	208
10-51	39	16-4	371
10-52	286	16-5	71
10-53		16-6	239
10-54	48	16-7	2904
10-55	76	16-8	93
10-56	26	16-9	643
10-57	46	16-10	919
10-58	52	16-11	
10-59	570	16-12	
10-60	961	16-13	>10000
10-61	57	16-14	37
10-62	76	17-1	30
10-63	50	17-2	50
10-64	513	17-3	188
10-65	23	17-4	116
10-66	108	18-1	128
10-67	44	18-2	380
10-68	36	18-3	
10-69	39	18-4	41
10-70	15	19-1	156
10-71	19	19-2	779

№ примера	IC ₅₀ (нМ)	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
10-72	466	19-3	114
10-73	49	20-1	11
10-74	65	20-2	8
10-75	56	20-3	16
10-76	85	20-5	
10-77	102	21-1	77
10-78	114	21-2	137
10-79	16	21-3	221
10-80		21-4	118
10-81		21-5	1114
10-82	52	21-6	176
10-83		21-7	26
10-84		21-8	90
10-85	18	21-9	54
10-86	21	21-10	58
10-87		21-11	

[0760] Результаты, приведенные в таблице 24, иллюстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению могут с высокой активностью ингибировать опосредованную KRas активацию и образование pERK, блокируя тем самым внутриклеточную передачу сигнала, опосредованную KRas.

ПРИМЕР Е

[0761] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению предотвращают опосредованный KRas обмен нуклеотидов на ГТФ, опосредованный SOS1 в мутантной клеточной линии SOS1 N233Y, для ингибирования активности KRas и ингибирования тем самым выработки последующего эффектора каскада pERK.

[0762] В исследованиях использовали три клеточные линии, содержащие активирующие мутации SOS1 N233Y, LXF289 (DSMZ, институт Лейбница, Германия) RL95-2 (ATCC

CRL-1671); и OCI AML-5 (DSMZ, институт Лейбница, Германия). Высеивали мутантные клетки SOS1 N233Y (15000/лунка) в черный 96-луночный планшет для клеточных культур с прозрачным плоским дном лунок (Corning, кат.№ 3904) и инкубировали при 37°C в течение ночи. В день исследования 1 к клеткам добавляли соединения формулы (I) при начальной концентрации 10 мкМ и последовательно разбавляли 3х для получения всего 9 концентраций. Инкубировали клетки в течение 1 часа совместно с соединениями, растворенными в ДМСО, при 37°C. Немедленно фиксировали клетки, добавляя 50 мкл 4% формальдегида во все лунки в вытяжном шкафу, и инкубировали планшеты в течение 20 минут при комнатной температуре. Удаляли формальдегид из планшетов и добавляли 150 мкл ледяного метанола для повышения проницаемости клеток в течение 10 минут при -20°C. Удаляли метанол и всю остаточную жидкость из каждого планшета, простукивая планшет бумажными полотенцами. Затем блокировали клетки 150 мкл блокирующего буфера Odyssey (LI-COR Biosciences, кат.№ 927-50010) с использованием 0,05% Tween в течение 1 часа при комнатной температуре на встряхивателе. Удаляли блокирующий буфер и добавляли 50 мкл первичных антител к pERK (Cell Signaling Technology, кат.№ 9101L; кроличье, 1:500) и GapDH (Millipore кат.№ MAB34; мышинное, 1:5000), разбавленных в блокирующем буфере Odyssey. Инкубировали планшеты в течение ночи при 4°C на встряхивателе.

[0763] В день исследования 2 удаляли раствор первичных антител. Промывали каждый планшет 3х 150 мкл 1х PBST (ФБР + 0,1 % Tween 20) и инкубировали с 50 мкл вторичных антител: анти-кроличье (LI-COR Biosciences кат.№ 926-32211) и антимышиное (LI-COR Biosciences кат.№ 68070), разбавленных 1:800 в блокирующем буфере Odyssey, совместно с Tween при комнатной температуре на встряхивателе в течение 2 часов (без доступа света). Удаляли раствор вторичных антител и промывали каждый планшет 3х PBST. Удаляли всю остаточную жидкость и визуализировали планшет при помощи прибора Licor Odyssey согласно инструкции производителя с использованием заданного фокусного расстояния 3 мм и одновременно фильтров 800 нм и 700 нм. Полученные для каждой сканированной лунки, нормированные по GAPDH значения делили на среднее значение в лунках с носителем для получения уровня ингибирования pERK в %. Затем вычисляли значения IC₅₀ при помощи программного обеспечения Graph Pad Prism.

[0764] Результаты показаны в таблице 25.

Таблица 25

Клеточная линия	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
LXF289	6-10	294
	6-11	41
RL95-2	6-10	214
	6-11	20
OCI AML-5	6-10	333
	6-11	32

[0765] Результаты, приведенные в таблице 25, иллюстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению могут с высокой активностью ингибировать опосредованную KRas активацию и образование pERK в клетках, содержащих активирующую мутацию SOS1, блокируя тем самым внутриклеточную передачу сигнала, опосредованную KRas, вызванную повышенной активностью SOS1.

ПРИМЕР F

[0766] В данном примере проиллюстрировано, что предложенные соединения согласно настоящему изобретению предотвращают усиленный опосредованный KRas обмен нуклеотидов на ГТФ, опосредованный SOS1 в мутантных клеточных линиях NF-1, для ингибирования активности KRas и ингибирования тем самым выработки последующего эффектора каскада pERK.

[0767] В данных исследованиях использовали две клеточные линии, содержащие активирующие мутации гена NF-1, Kasuma-1 (ATCC CRL-2724); и NCI-H1435 (ATCC CRL-5870). Высеивали мутантные клетки NF-1 (15000/лунка) в черный 96-луночный планшет для клеточных культур с прозрачным плоским дном лунок (Corning, кат.№ 3904) и инкубировали при 37°C в течение ночи. В день исследования 1 к клеткам добавляли соединения формулы (I) при начальной концентрации 10 мкМ и последовательно разбавляли 3х для получения всего 9 концентраций. Инкубировали клетки в течение 1 часа совместно с соединениями, растворенными в ДМСО, при 37°C. Немедленно фиксировали клетки, добавляя 50 мкл 4% формальдегида во все лунки в вытяжном шкафу, и инкубировали планшеты в течение 20 минут при комнатной температуре. Удаляли

формальдегид из планшетов и добавляли 150 мкл ледяного метанола для повышения проницаемости клеток в течение 10 минут при -20°C. Удаляли метанол и всю остаточную жидкость из каждого планшета, простукивая планшет бумажными полотенцами. Затем блокировали клетки 150 мкл блокирующего буфера Odyssey (LI-COR Biosciences, кат.№ 927-50010) с использованием 0,05% Tween в течение 1 часа при комнатной температуре на встряхивателе. Удаляли блокирующий буфер и добавляли 50 мкл первичных антител к pERK (Cell Signaling Technology, кат.№ 9101L; кроличье, 1:500) и GapDH (Millipore кат.№ MAB34; мышинное, 1:5000), разбавленных в блокирующем буфере Odyssey. Инкубировали планшеты в течение ночи при 4°C на встряхивателе.

- 10 [0768] В день исследования 2 удаляли раствор первичных антител. Промывали каждый планшет 3х 150 мкл 1х PBST (ФБР + 0,1 % Tween 20) и инкубировали с 50 мкл вторичных антител: анти-кроличье (LI-COR Biosciences кат.№ 926-32211) и антимышиное (LI-COR Biosciences кат.№ 68070), разбавленных 1:800 в блокирующем буфере Odyssey, совместно с Tween при комнатной температуре на встряхивателе в течение 2 часов (без доступа
- 15 света). Удаляли раствор вторичных антител и промывали каждый планшет 3х PBST. Удаляли всю остаточную жидкость и визуализировали планшет при помощи прибора Licor Odyssey согласно инструкции производителя с использованием заданного фокусного расстояния 3 мм и одновременно фильтров 800 нм и 700 нм. Полученные для каждой сканированной лунки, нормированные по GAPDH значения делили на среднее значение в
- 20 лунках с носителем для получения уровня ингибирования pERK в %. Затем вычисляли значения IC₅₀ при помощи программного обеспечения Graph Pad Prism.

[0769] Результаты показаны в таблице 26.

Таблица 26

Клеточная линия	№ примера	IC ₅₀ (нМ)
Kasumi	6-10	902
	6-11	97
H1435	6-3	25
	6-4	51
	6-5	9
	6-6	29
	6-9	52
	6-10	542
	6-11	65
	6-12	63
	7-3	55
	7-4	83
	10-4	33
	10-6	75
	10-7	87
	10-8	94
	10-9	152
	10-10	15
	10-11	63
	11-1	6
	11-2	17
	11-3	62
	11-4	19

[0770] Результаты, приведенные в таблице 26, иллюстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению могут с высокой активностью ингибировать опосредованную

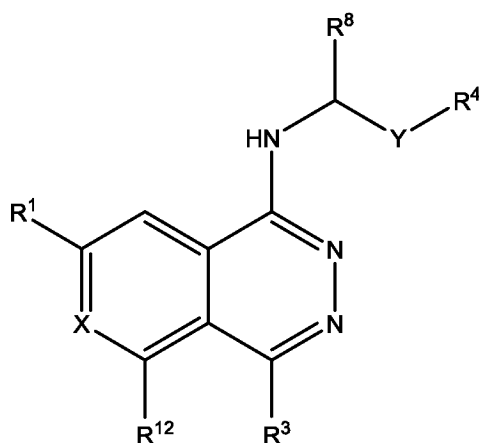
5 KRas активацию и образование pERK в клетках, содержащих активирующие мутации NF-

1, блокируя тем самым внутриклеточную передачу сигнала, опосредованную KRas, вызванную повышенной активностью SOS1, связанной с NF-1.

[0771] Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано при помощи конкретных вариантов реализации, оно может быть дополнительно модифицировано, и
5 предполагается, что в настоящую заявку включены все варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в целом, основным принципам изобретения, и включает указанные изменения от настоящего описания, которые могут быть внесены в рамках известной или общепринятой практики в области техники, к которой относится изобретение, и могут применяться к ключевым отличительным признакам,
10 представленным выше в настоящем документе, и в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R¹ представляет собой водород, гидроксил, C1 - C6 алкил, алкокси, -N(R⁶)₂, -NR⁶C(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂-алкил, -SO₂NR⁶-алкил, циклоалкил, -Q-гетероциклил, арил или гетероарил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R² или L-R²;

каждый Q независимо представляет собой связь, O или NR⁶;

X представляет собой N или CR⁷;

каждый R² независимо представляет собой C1-C3 алкил, оксо, гидрокси, галоген, циано, гидроксипалкил, галогеналкил, алкокси, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -SO₂-алкил, -NR⁶C(O)C1 - C3 алкил, -C(O)циклоалкил, -C(O)C1-C3 алкил, -C(O)-гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый указанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более R¹¹;

R³ представляет собой водород, C1 - C6 алкил, алкокси, -N(R¹⁰)₂, -L-N(R¹⁰)₂, циклоалкил, галогеналкил или гетероциклил, при этом каждый указанный C1 - C6 алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или более R⁹;

Y представляет собой связь или гетероарилеи;

R⁴ представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵;

каждый R⁵ независимо представляет собой гидрокси, галоген, циано, гидроксипалкил, алкокси, C1 - C3 алкил, галогеналкил, галогеналкил-OH, -N(R⁶)₂, -L-N(R⁶)₂ или -SO₂-алкил;

L представляет собой C1 - C3 алкилеи;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил, галогеналкил или циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, циано, CF_3 , F или алкокси;

R^8 представляет собой C1 - C2 алкил или галоген-C1 - C2 алкил;

каждый R^9 независимо представляет собой гидрокси, галоген, амина, циано, алкокси или C1 - C3 алкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, C1 - C3 алкил или циклоалкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой C1 - C3 алкил, галоген или галогеналкил; и

R^{12} представляет собой водород, галоген или C1 - C3 алкил.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой N.
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой CR^7 .
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой алкокси или -Q-гетероцикл, при этом гетероцикл необязательно замещен одним или более R^2 или L- R^2 .
5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и при этом Q представляет собой связь или -O-, и гетероцикл представляет собой морфолин, пиперазин или пиперазинон.
6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и при этом гетероцикл представляет собой мостиковый морфолин, мостиковый пиперазин или мостиковый пиперазинон.
7. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой -Q-гетероцикл, и при этом гетероцикл представляет собой спироциклическую систему колец, содержащую два или более колец.
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что указанная спироциклическая система колец содержит два кольца, каждое из которых содержит гетероатом.
9. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что указанная спироциклическая система колец содержит кольцо, не содержащее гетероатом.
10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гетероарил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или более R^2 или L- R^2 .
11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой бициклическую или трициклическую систему колец, содержащую неароматическое кольцо.
12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что указанная бициклическая или трициклическая система колец представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазолопиперазин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазопиперазин, 2,4,5,6-

тетрагидропирролопиразолил, 1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазопиразинил или 4,5,6,7-тетрагидропиразолопиразинил.

13. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^7 представляет собой водород.
14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.
15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гидроксил.
16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-N(R^6)_2$.
17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-NR^6C(O)R^6$.
18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-C(O)N(R^6)_2$.
19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^2 .
20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что указанный циклоалкил представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^2 .
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что указанный циклобутил, цикlopентил или циклогексил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, галоген, гидроксил или $-N(R^6)_2$.
22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой -Q-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более R^2 .
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, пиперазин-2-он, 1-метилпиперазин-2-он, диазепанил, 6,6-дифтор-1,4-дiazепан-1-ил или 1,1-диоксид 4-метилтиоморфолина.
24. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой пирролидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^2 .
25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что указанный пирролидинил или тетрагидропиранил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$.
26. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более R^2 .
27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что указанный пиперазинил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой гетероарил, $-C(O)$ -циклоалкил или $-C(O)$ -гетероциклил, причем каждый гетероарил или циклоалкильный или гетероциклильный

фрагмент в -C(O)-циклоалкиле или -C(O)-гетероциклиле необязательно замещен одним или более R^{11} .

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^2 представляет собой -C(O)-циклоалкил, при этом указанный циклоалкил представляет собой циклопропил, замещенный одним R^{11} , причем R^{11} представляет собой C1 - C3 алкил.

29. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^2 представляет собой -C(O)-циклоалкил, при этом указанный циклоалкил представляет собой циклопропил, замещенный одним R^{11} , причем R^{11} представляет собой галогеналкил.

30. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^2 представляет собой -C(O)-гетероциклил, при этом указанный гетероциклил представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

31. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и гетероциклил представляет собой бициклический гетероциклил.

32. Соединение по п. 31, отличающееся тем, что указанный бициклический гетероциклил представляет собой диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил, (1R,5R)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-ил, диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил, (1R,5R)-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил, 6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил, 1,3-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил или (R)-2-метилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)-он.

33. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что Q представляет собой O, и гетероциклил представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил или пиперидинил.

34. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^2 .

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что указанный арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^2 .

36. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что фенил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$.

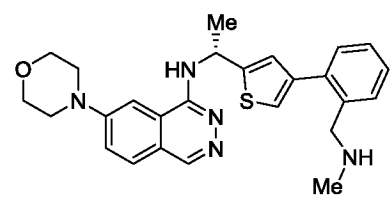
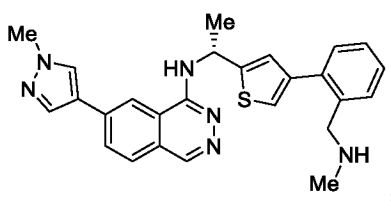
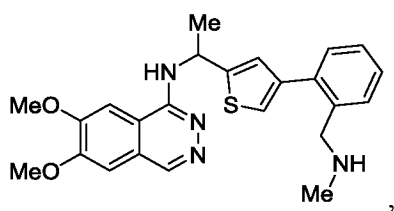
37. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^2 .

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более R^2 .

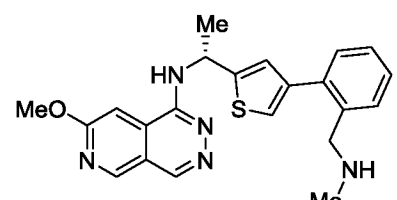
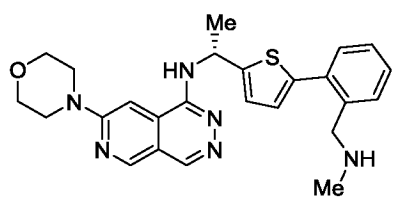
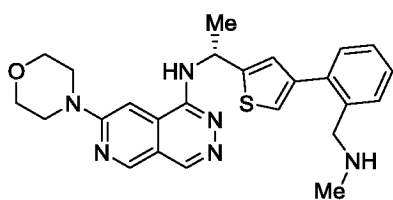
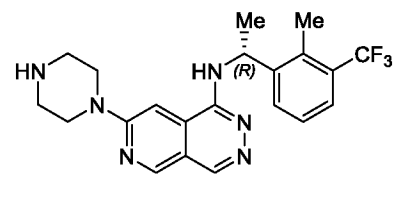
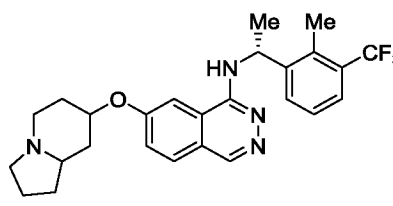
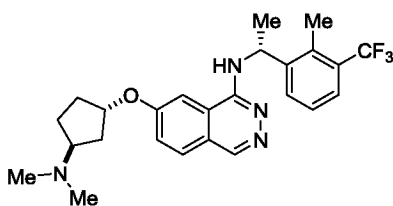
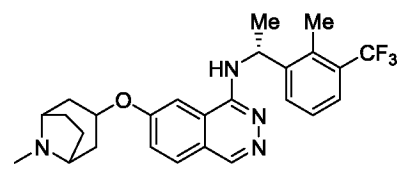
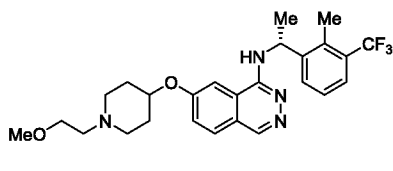
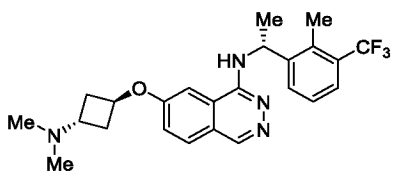
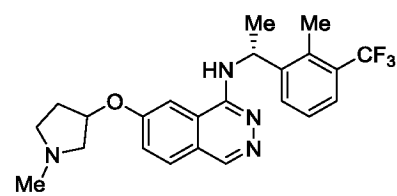
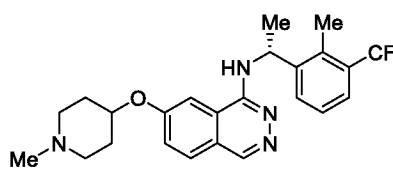
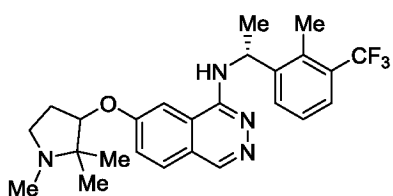
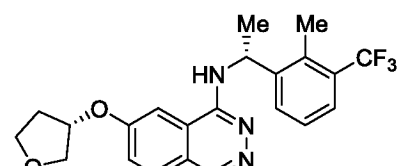
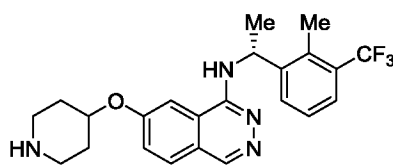
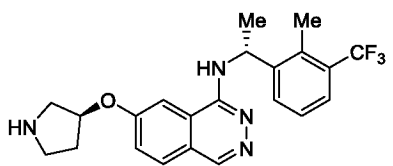
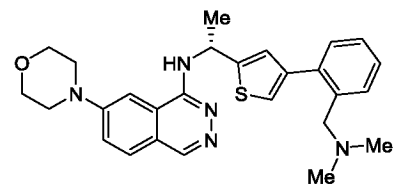
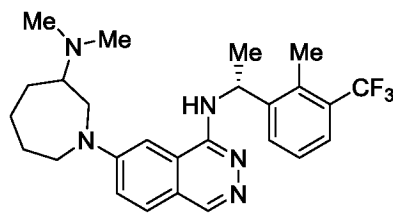
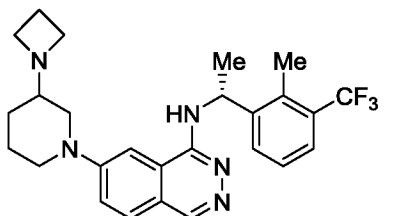
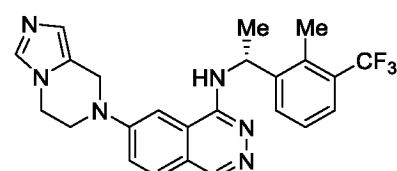
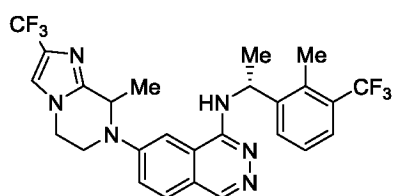
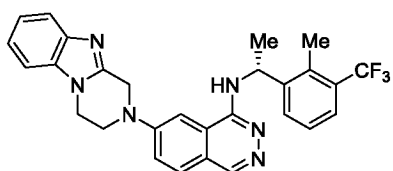
39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что пиразолил замещен одним R^2 , при этом R^2 представляет собой C1 - C3 алкил, алкокси, гидроксил или $-N(R^6)_2$.

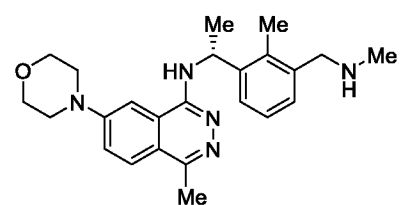
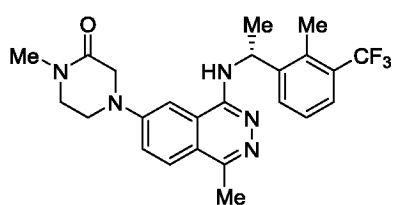
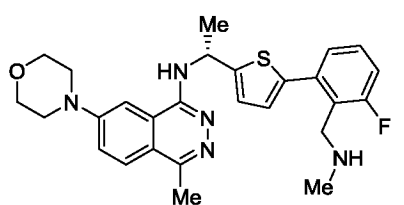
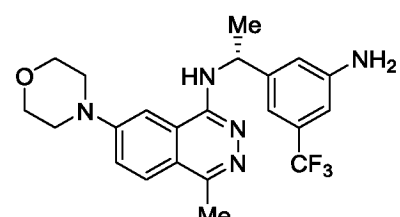
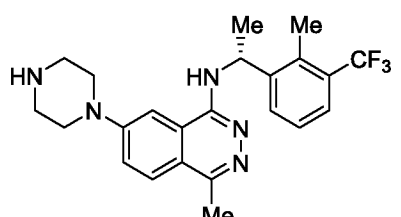
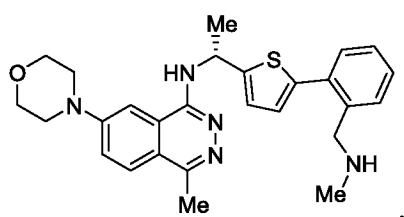
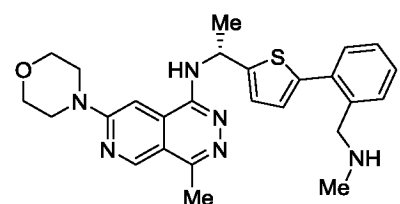
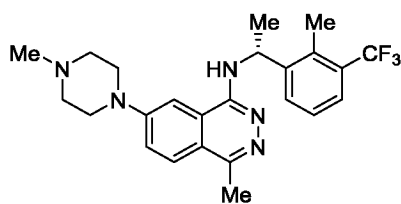
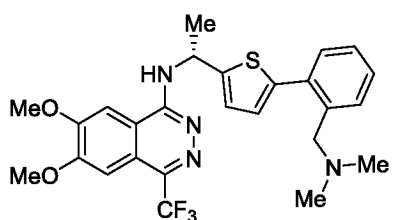
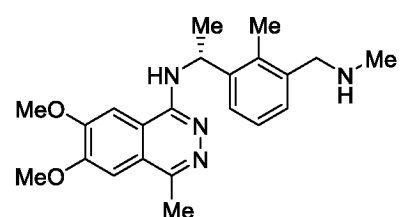
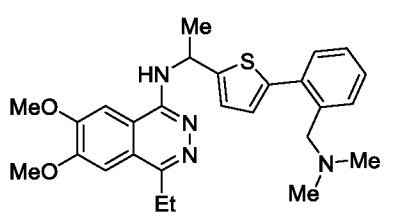
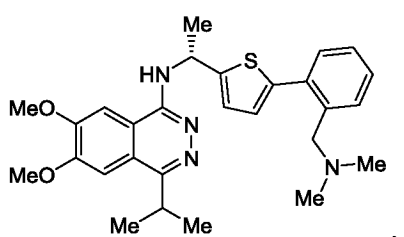
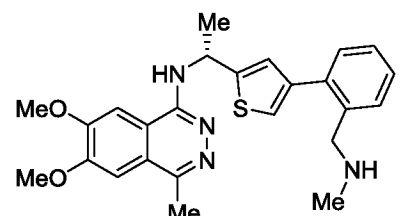
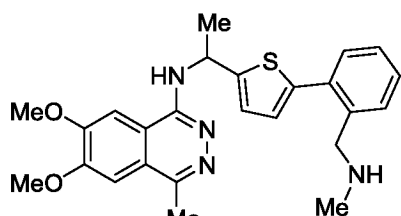
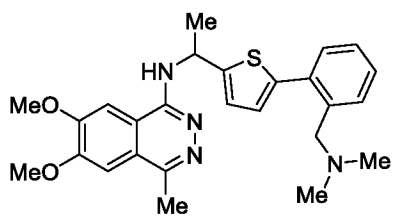
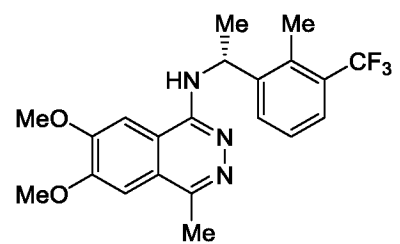
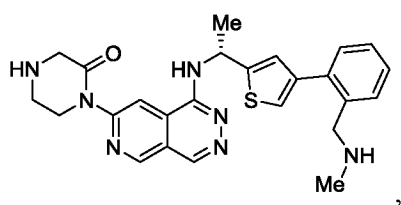
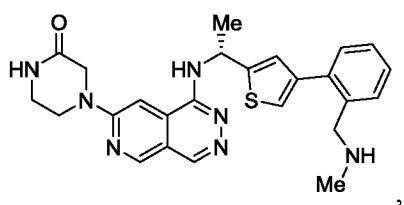
40. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^7 представляет собой циано или алкокси.
41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что R^7 представляет собой алкокси, и алкокси представляет собой метокси.
42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что R^1 представляет собой алкокси.
43. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что указанный алкокси представляет собой метокси.
44. Соединение по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что Y представляет собой гетероарил.
45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой тиофенил.
46. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что Y представляет собой связь.
47. Соединение по любому из пп. 44-46, отличающееся тем, что R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 .
48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что R^4 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^5 .
49. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что указанный арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^5 .
50. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что фенил замещен одним R^5 , при этом R^5 представляет собой C1 - C4 алкил, галогеналкил или $-L-N(R^6)_2$.
51. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$, при этом L представляет собой метил, и один R^6 представляет собой водород, и второй R^6 представляет собой C1 - C3 алкил.
52. Соединение по п. 51, отличающееся тем, что второй R^6 представляет собой метил.
53. Соединение по п. 52, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$, при этом L представляет собой метил, и каждый R^6 представляет собой C1 - C3 алкил.
54. Соединение по п. 53, отличающееся тем, что каждый C1 - C3 алкил представляет собой метил.
55. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что фенил замещен двумя R^5 , при этом один R^5 представляет собой C1 - C3 алкил, и второй R^5 представляет собой галогеналкил.
56. Соединение по п. 55, отличающееся тем, что указанный C1 - C3 алкил представляет собой метил, и галогеналкил представляет собой трифторметил.
57. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что фенил замещен двумя R^5 , при этом один R^5 представляет собой C1 - C3 алкил, и второй R^5 представляет собой $-L-N(R^6)_2$.

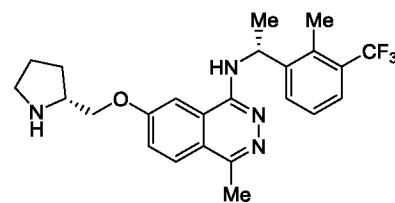
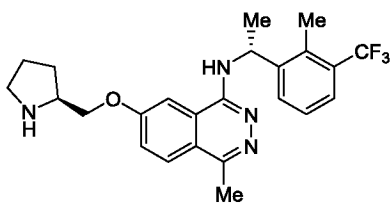
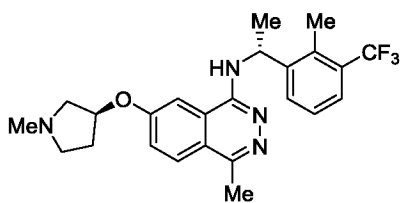
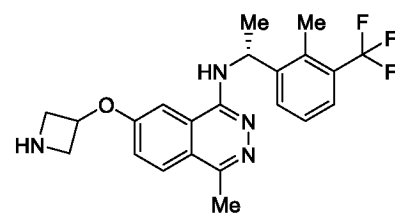
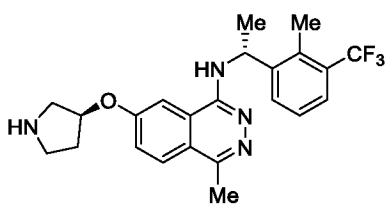
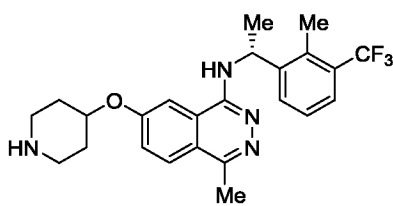
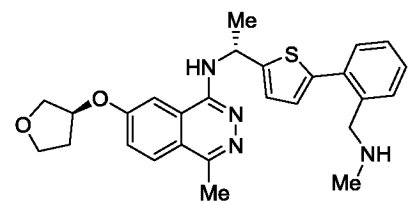
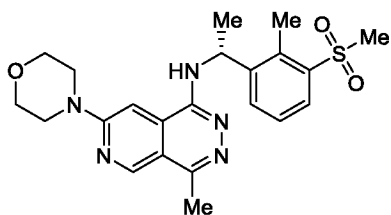
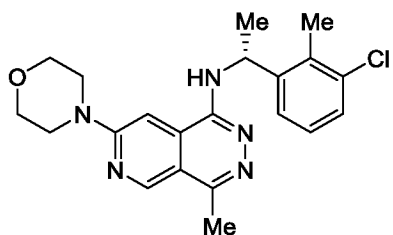
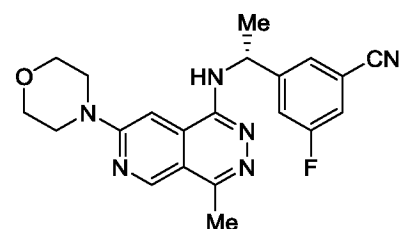
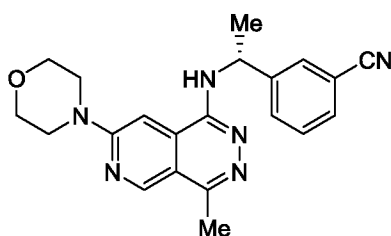
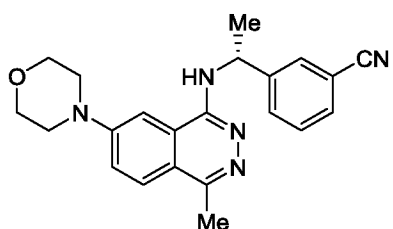
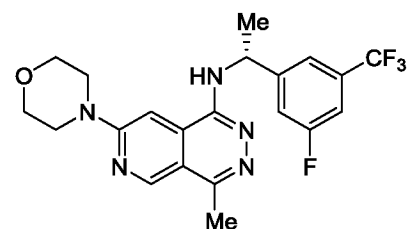
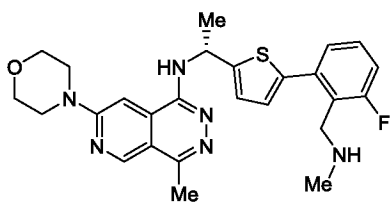
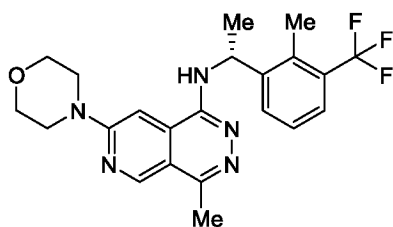
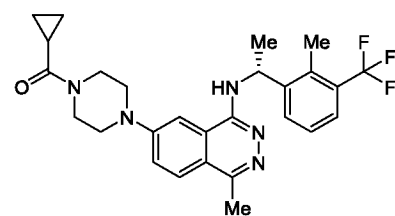
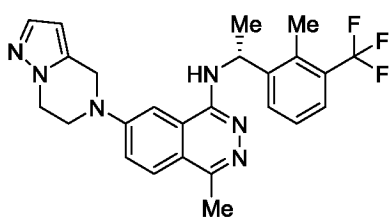
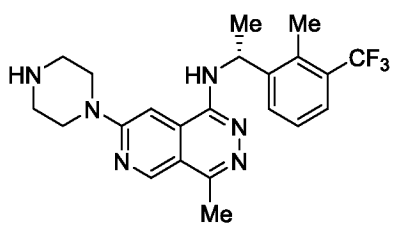
58. Соединение по п. 51, отличающееся тем, что указанный C1 - C3 алкил представляет собой метил, L представляет собой метилен, и каждый R⁶ представляет собой C1 - C3 алкил.
59. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой C1 - C6 алкил.
60. Соединение по п. 59, отличающееся тем, что указанный C1 - C6 алкил представляет собой метил, этил или изопропил.
61. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой галогеналкил.
62. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, амино, гидроксид или алкокси.
63. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что указанный циклоалкил представляет собой циклопропил.
64. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой алкокси.
65. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой -N(R¹⁰)₂.
66. Соединение по любому из пп. 1-58, отличающееся тем, что R³ представляет собой водород.
67. Соединение по любому из пп. 1-66, отличающееся тем, что R⁸ представляет собой C1 - C2 алкил.
68. Соединение по п. 67, отличающееся тем, что указанный C1 - C2 алкил представляет собой метил.
69. Соединение по любому из пп. 1-68, отличающееся тем, что R⁸ представляет собой галоген-C1 - C2 алкил.
70. Соединение по п. 69, отличающееся тем, что указанный галоген-C1 - C2 алкил представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.
71. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

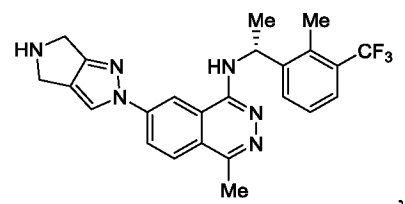
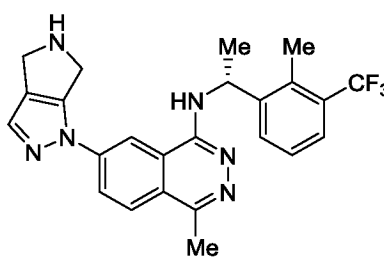
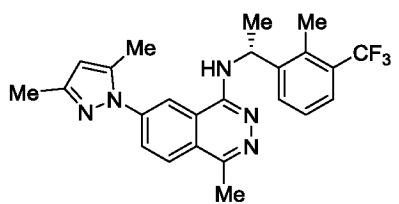
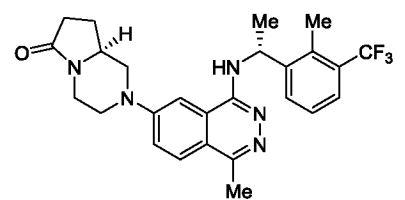
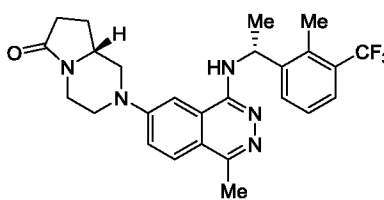
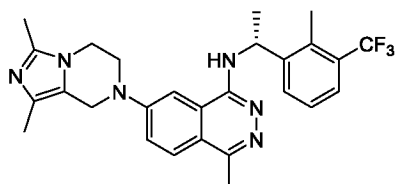
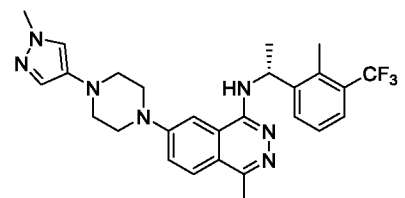
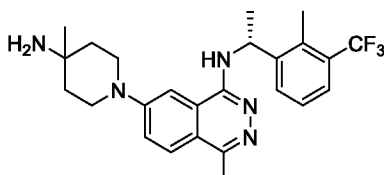
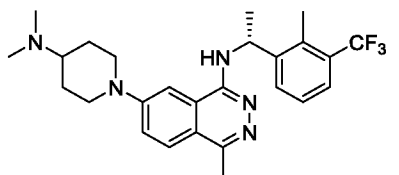
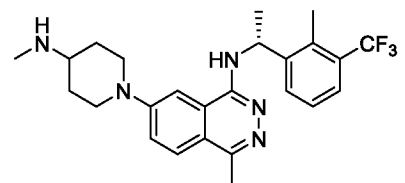
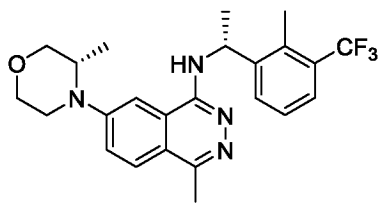
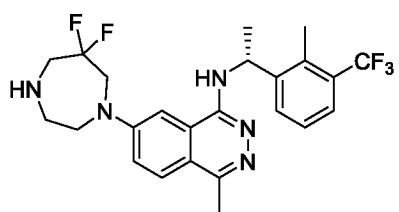
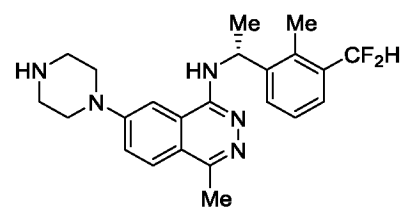
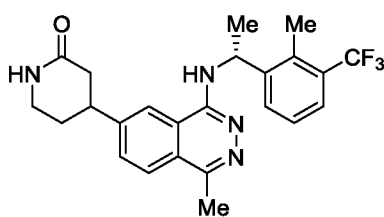
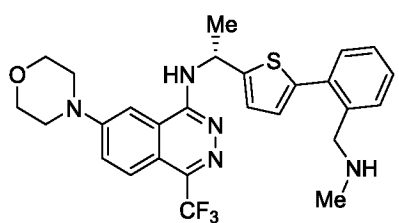
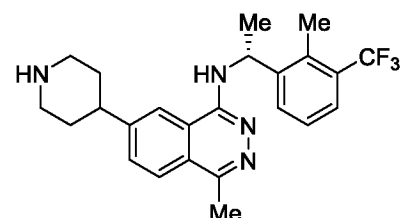
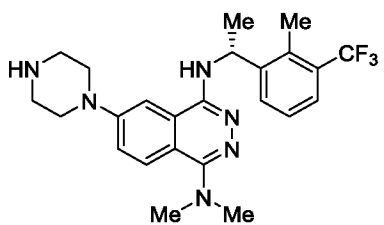
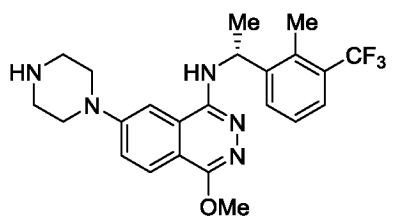
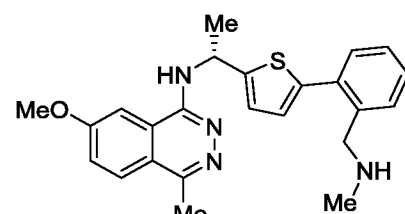
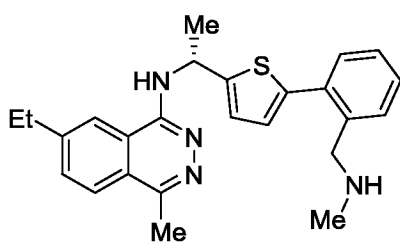
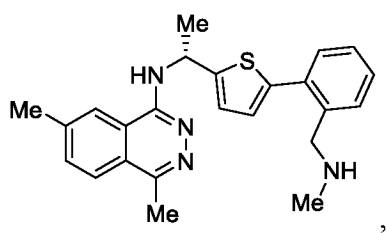


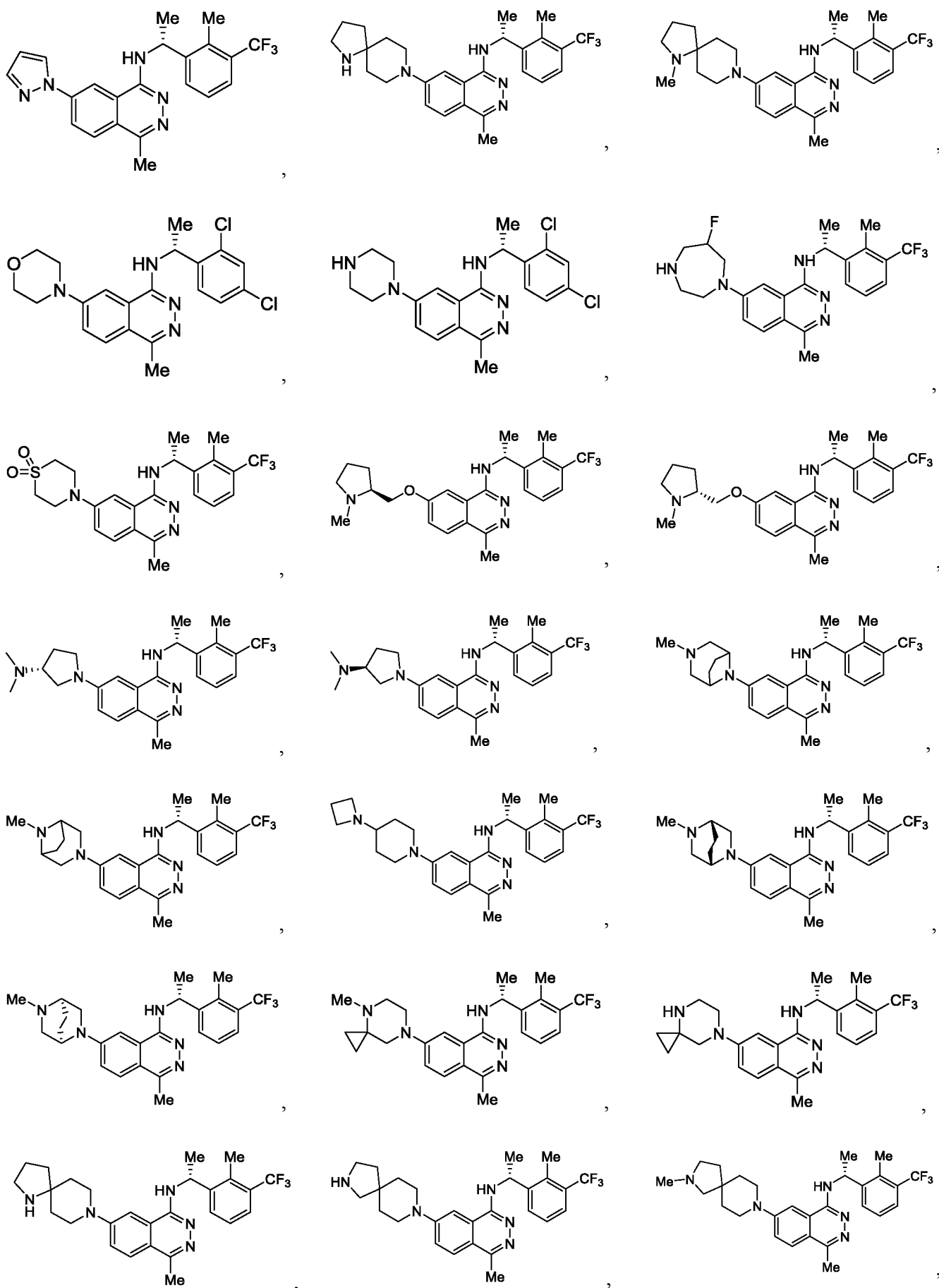


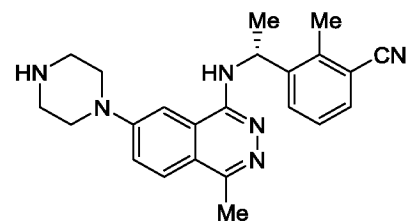
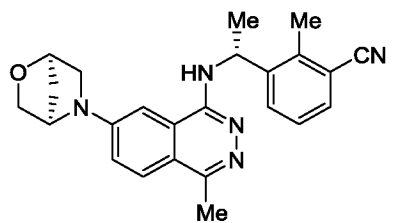
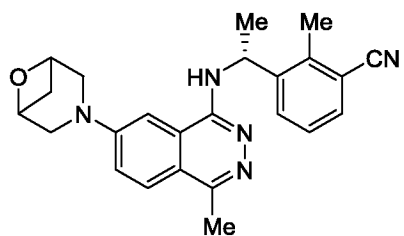
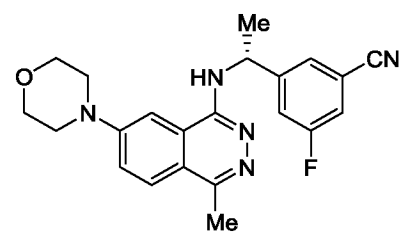
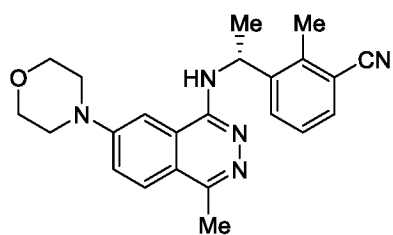
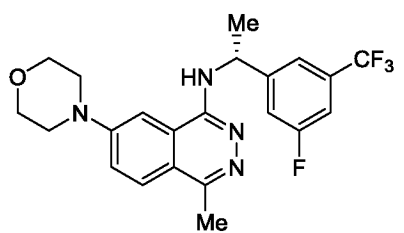
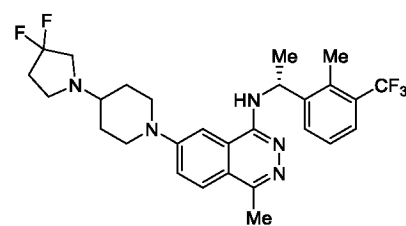
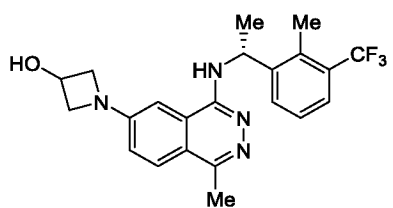
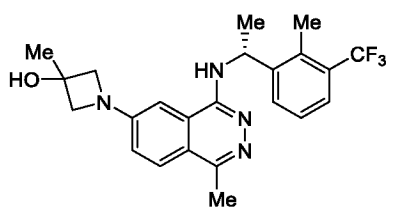
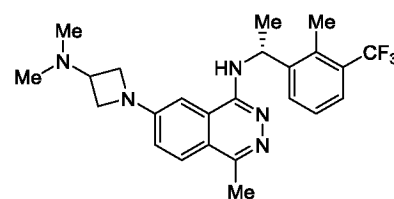
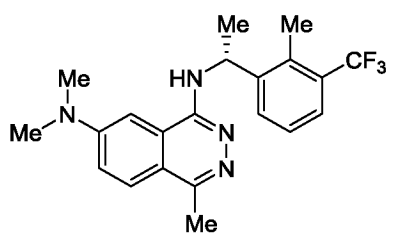
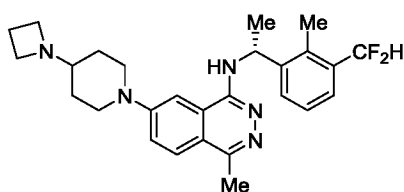
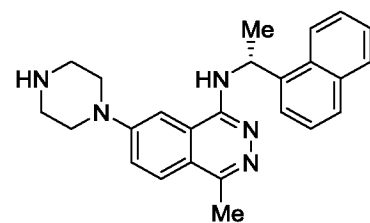
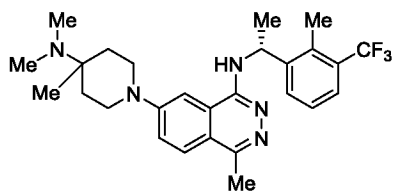
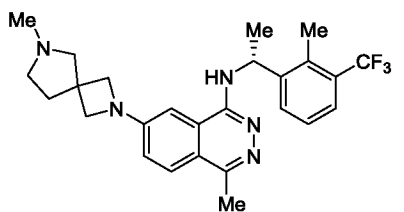
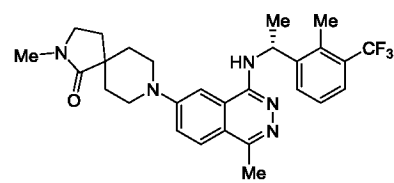
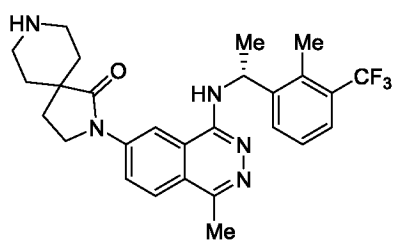
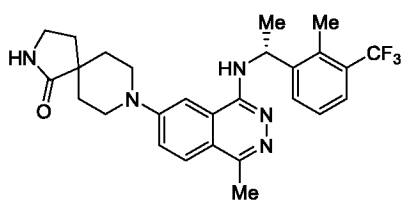


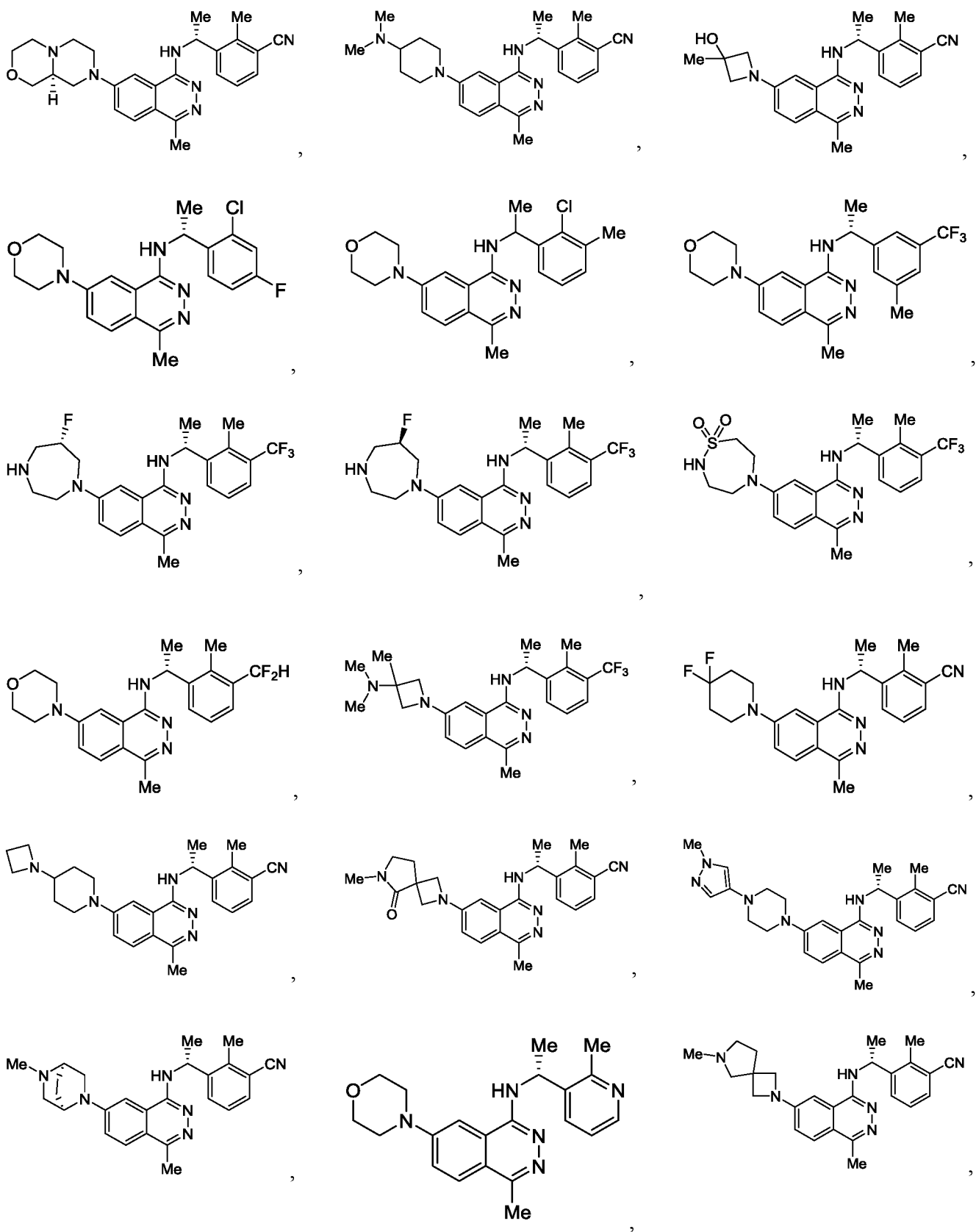




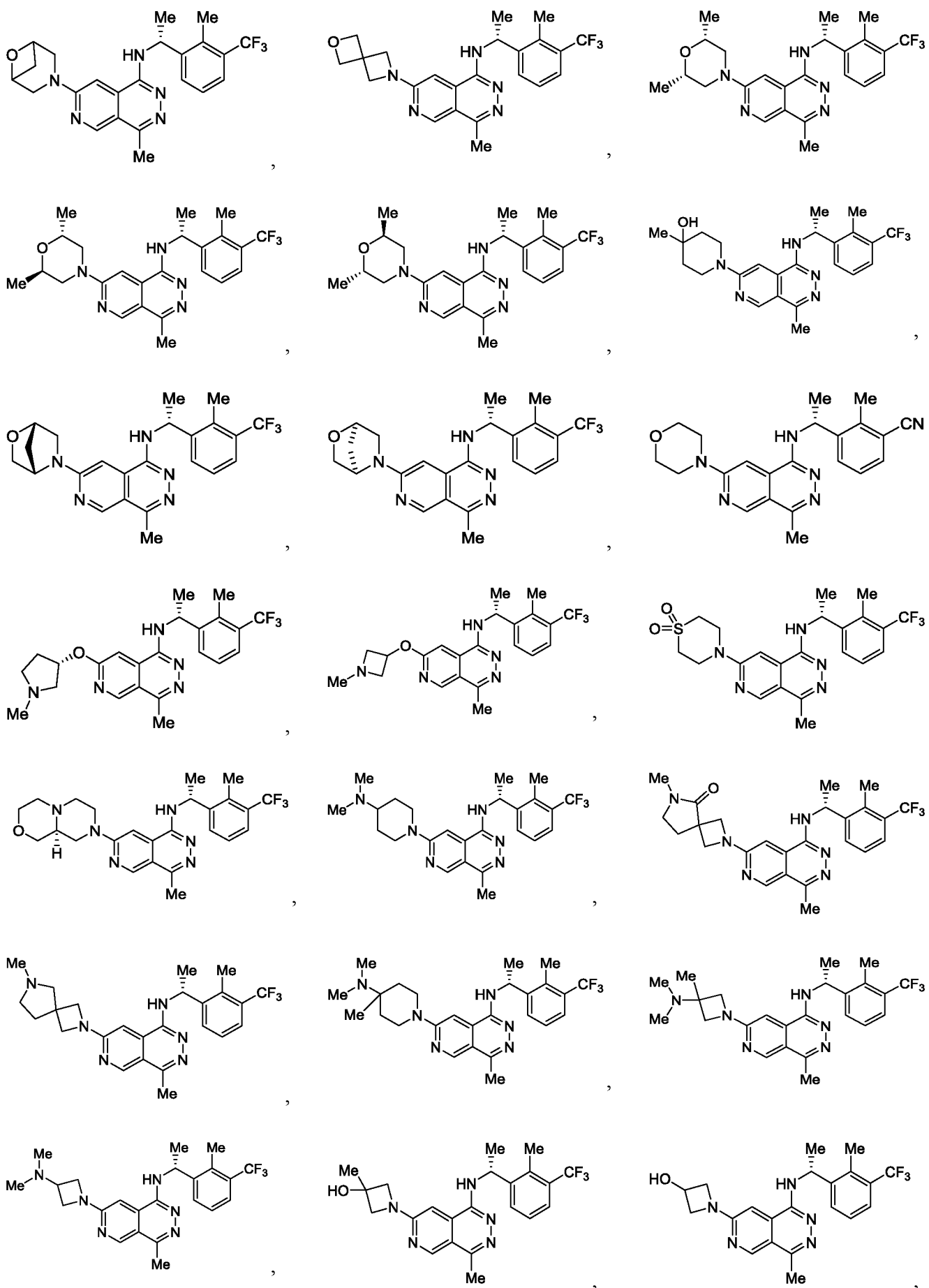


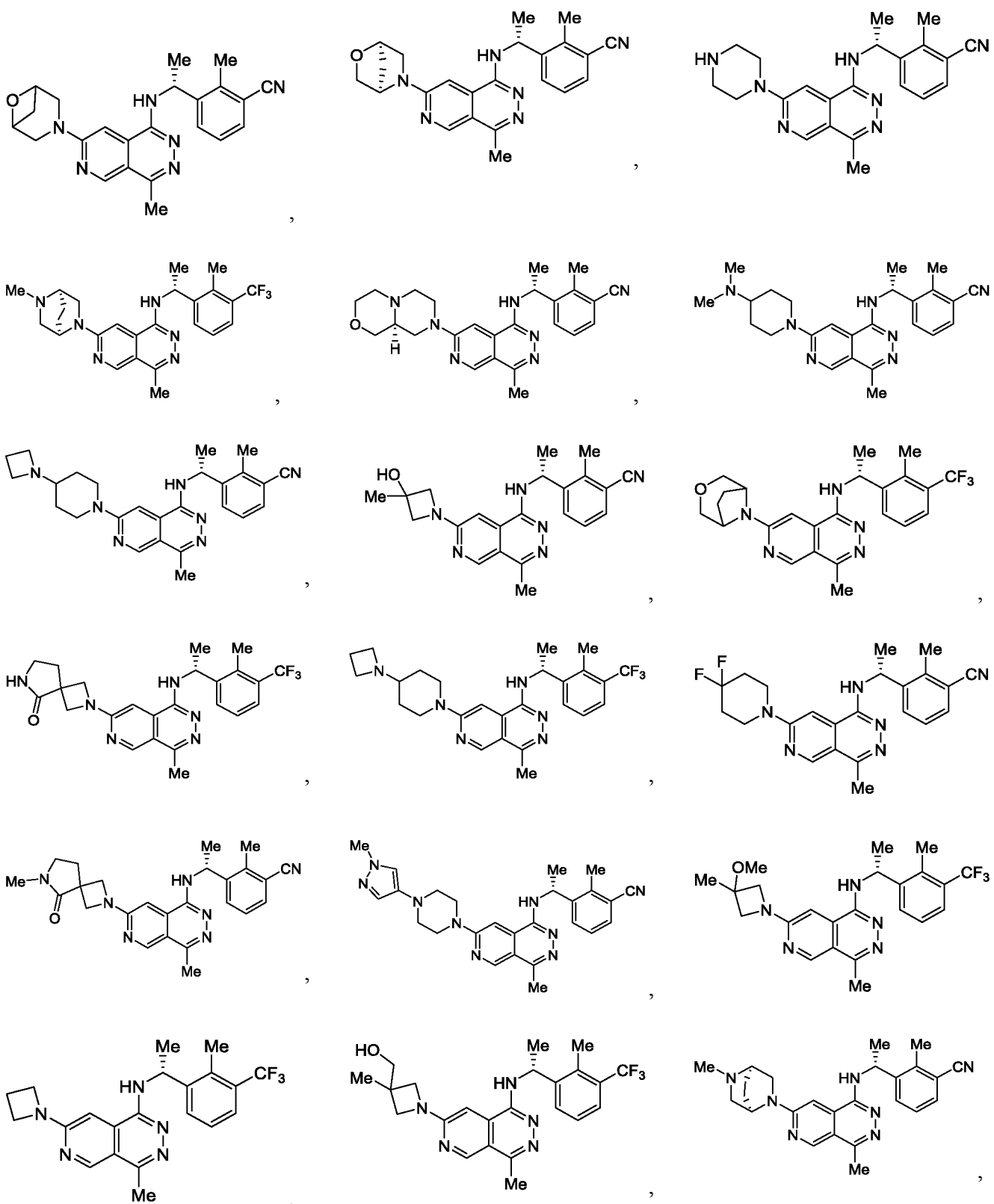


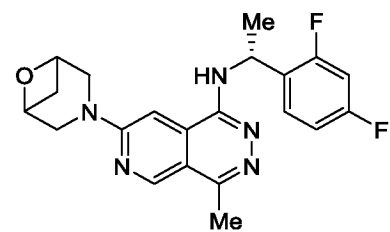
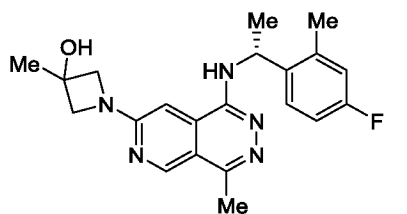
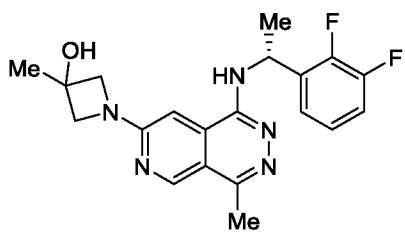
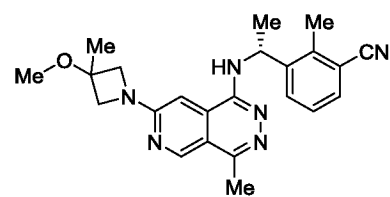
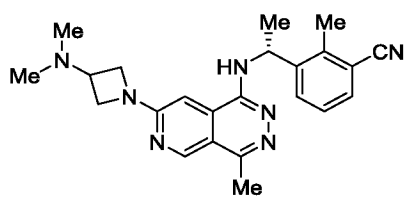
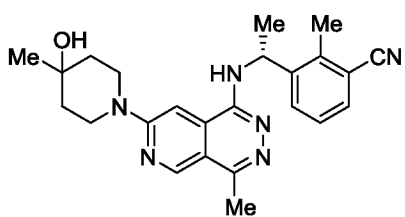
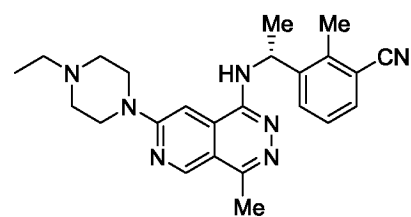
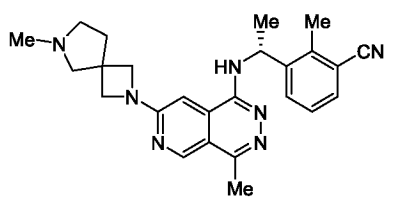
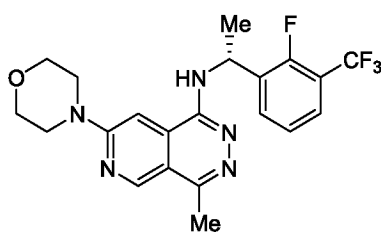
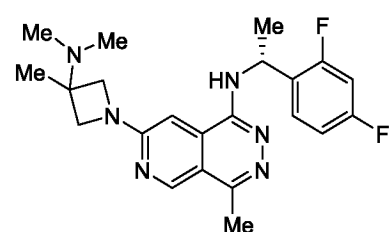
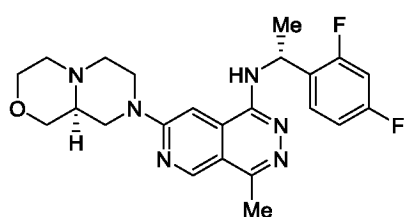
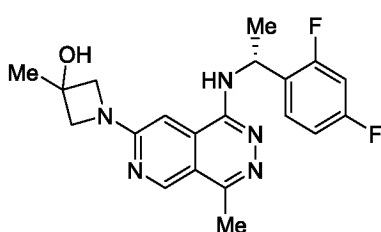
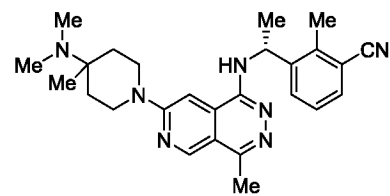
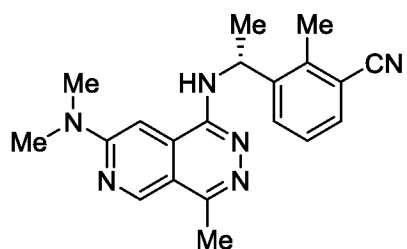
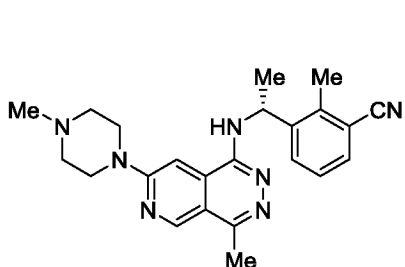
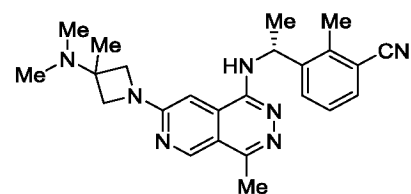
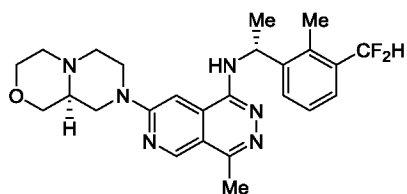
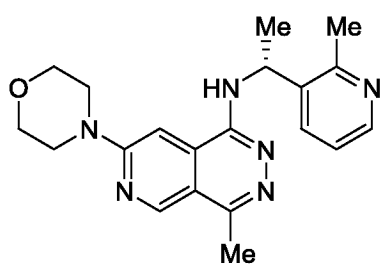


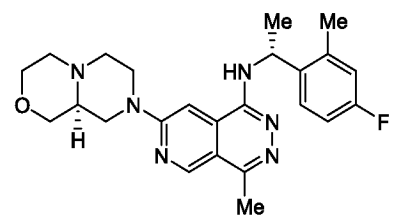
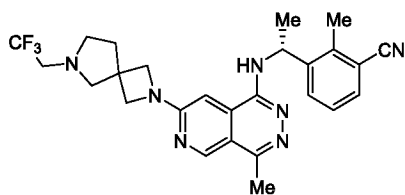
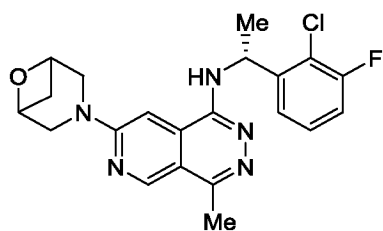
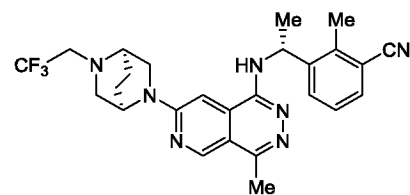
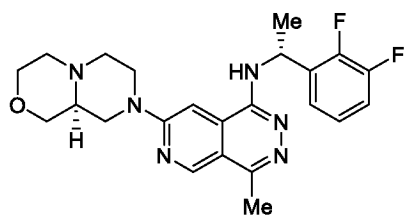
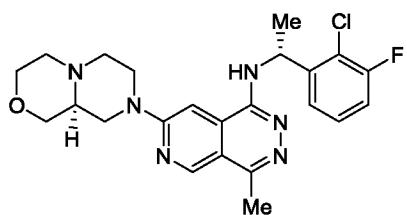
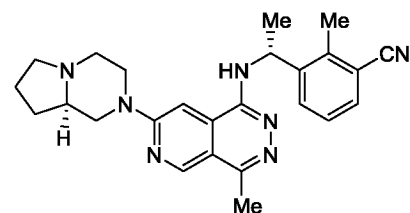
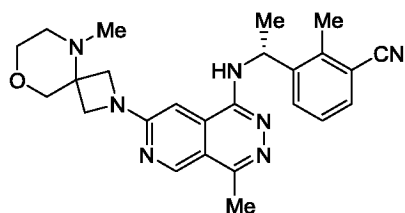
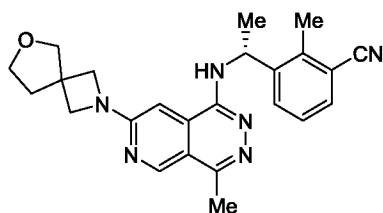
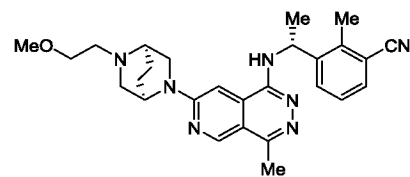
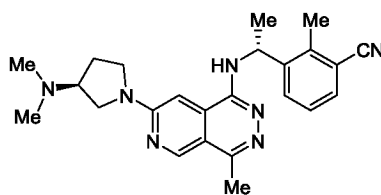
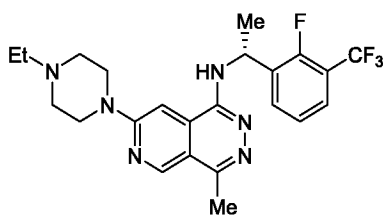
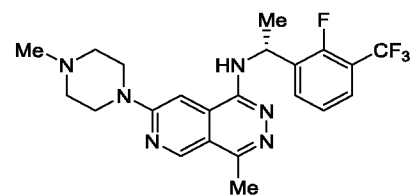
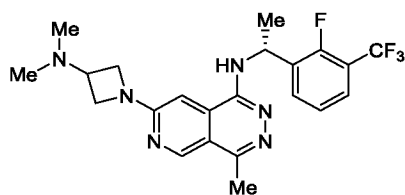
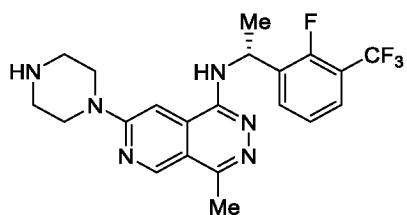
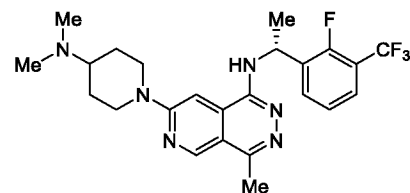
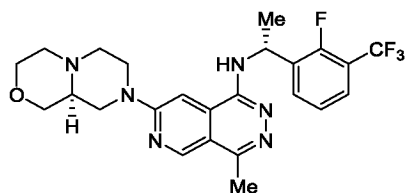
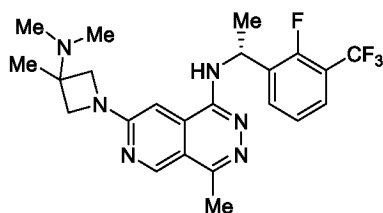
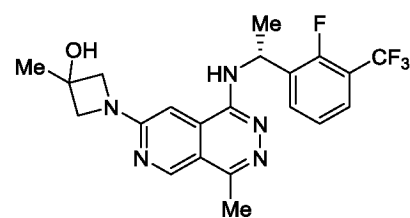
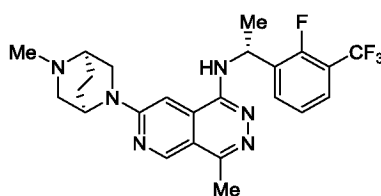
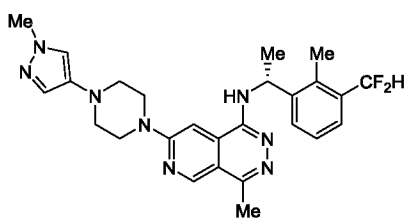


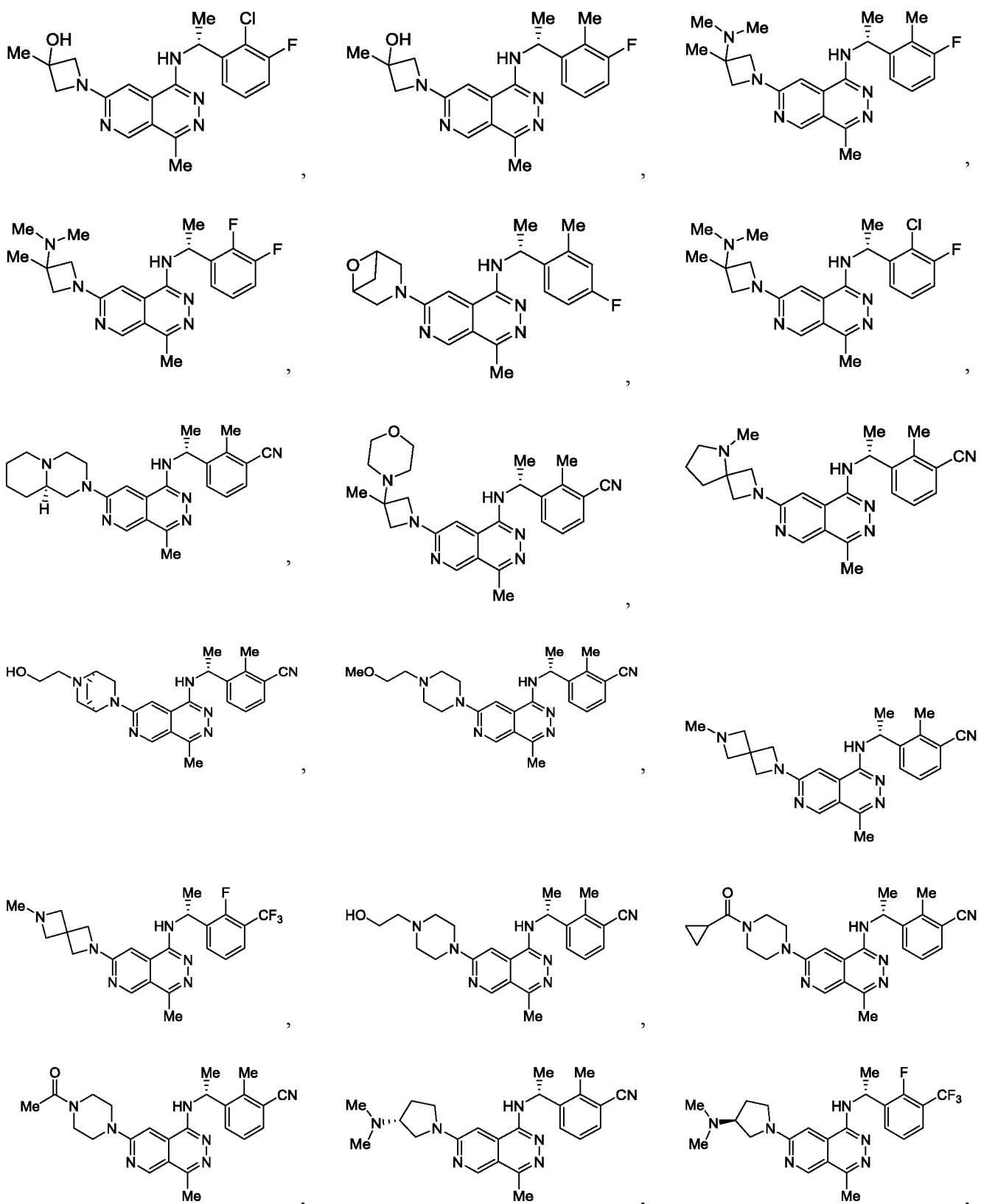


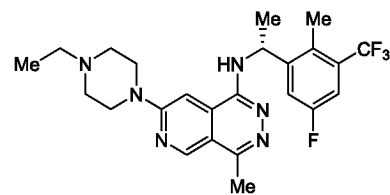
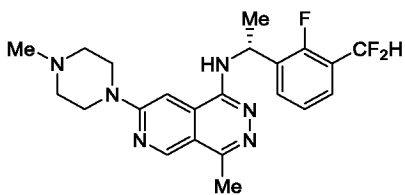
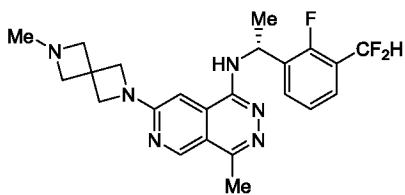
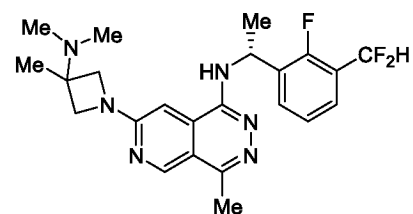
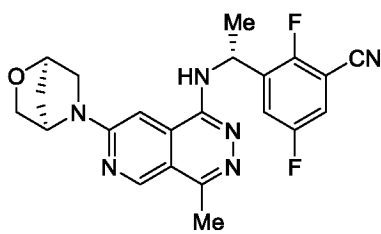
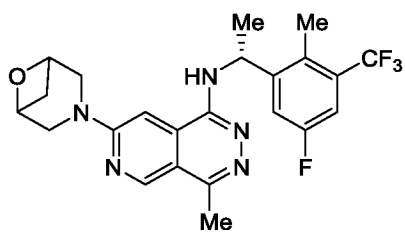
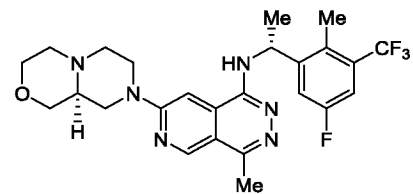
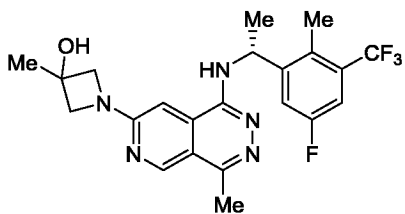
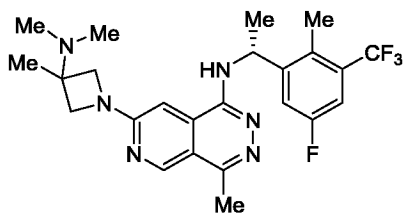
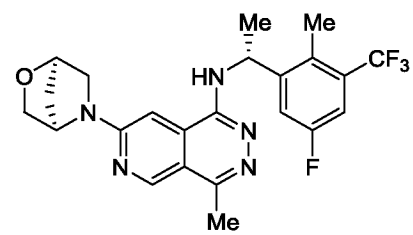
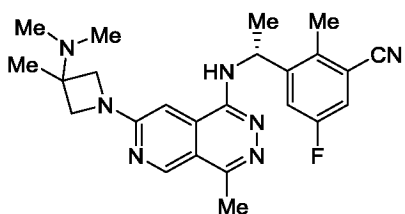
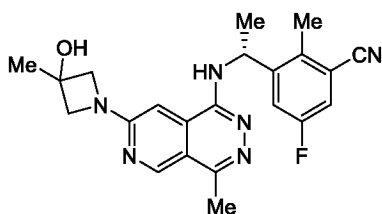
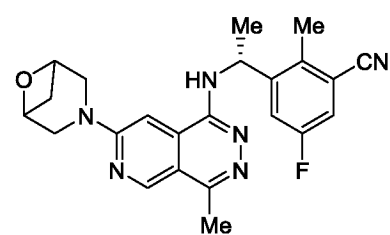
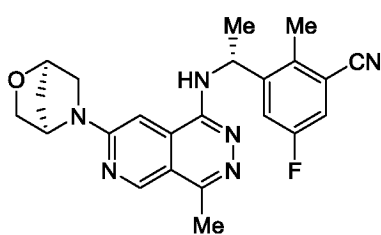
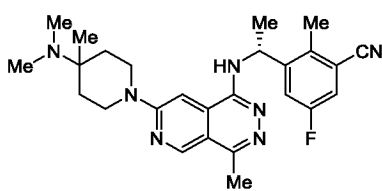
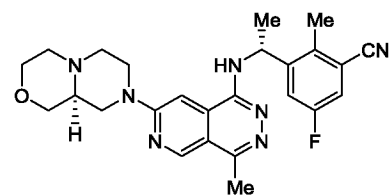
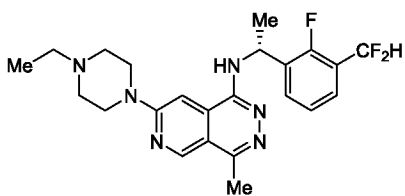
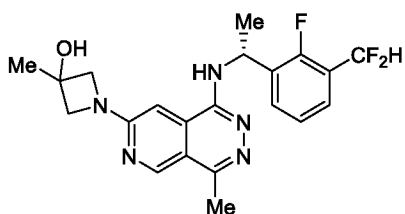
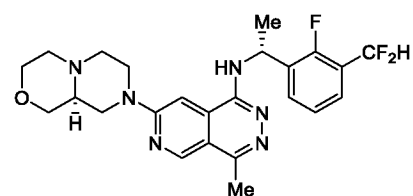
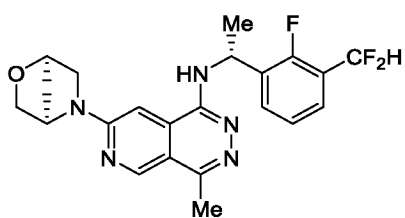
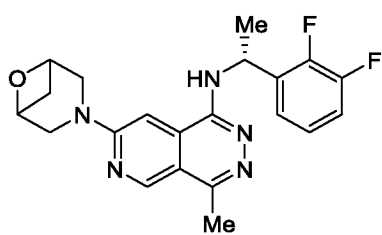


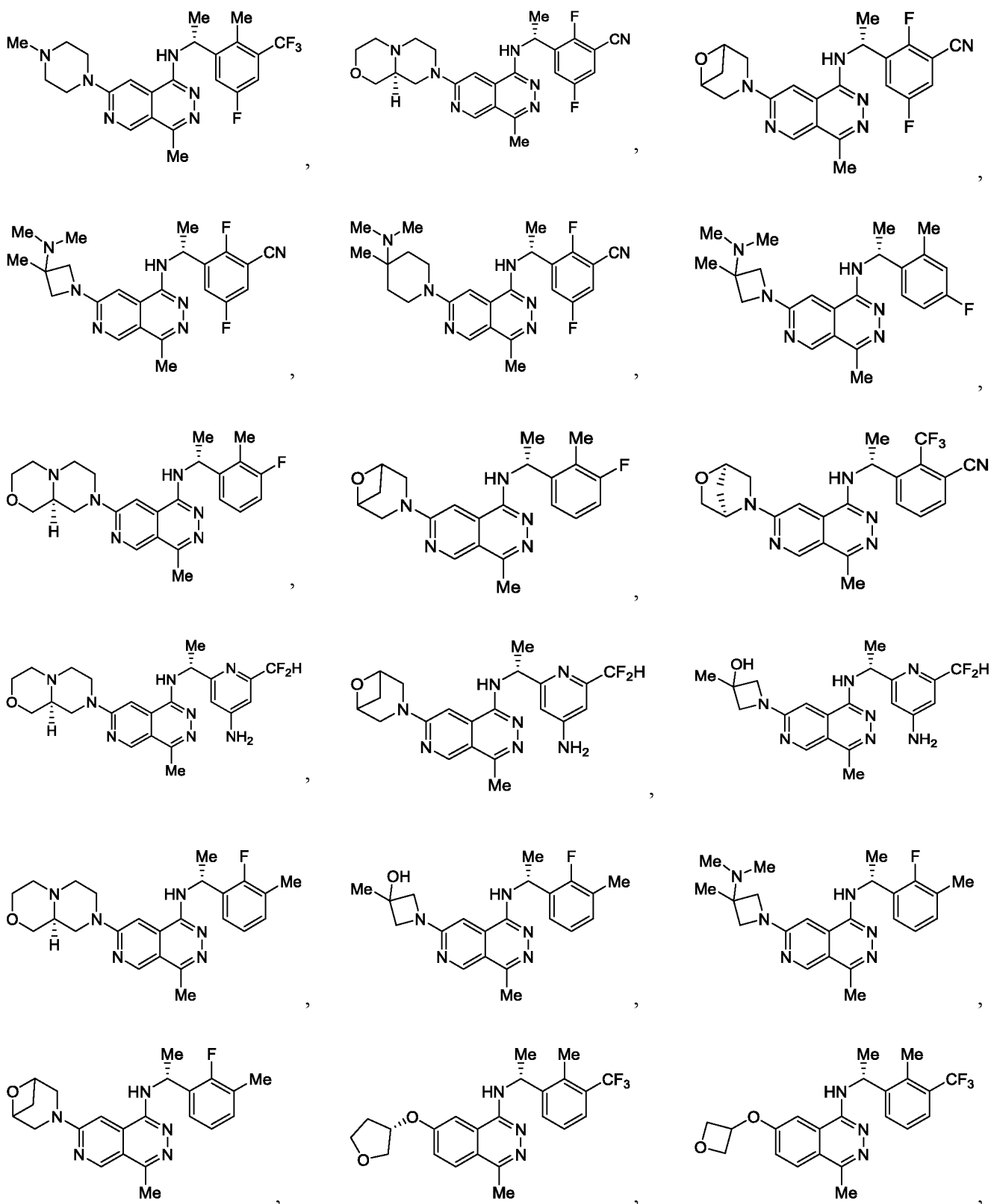


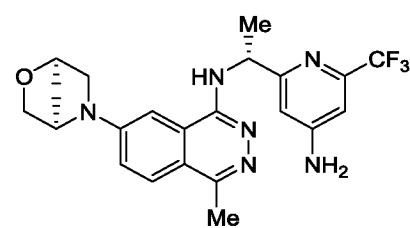
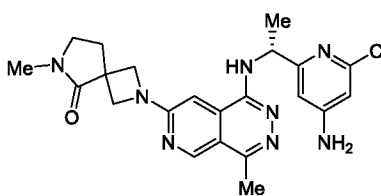
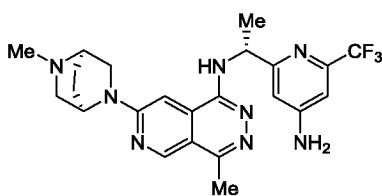
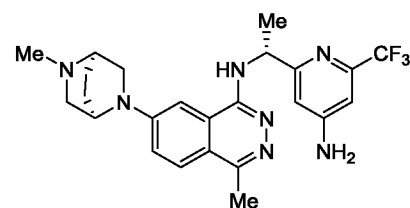
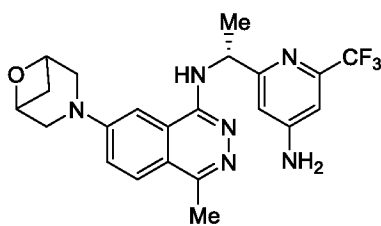
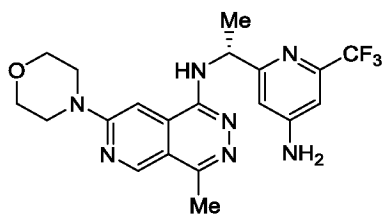
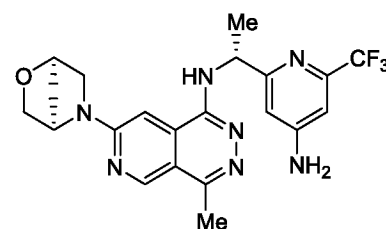
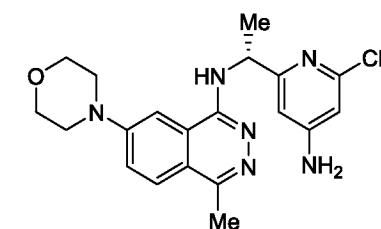
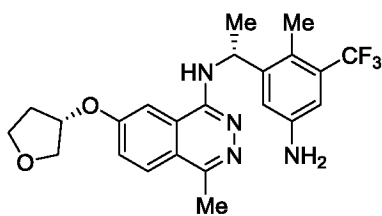
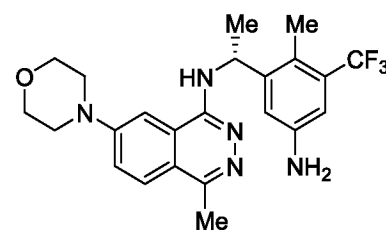
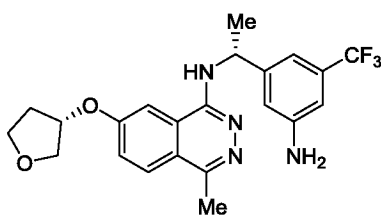
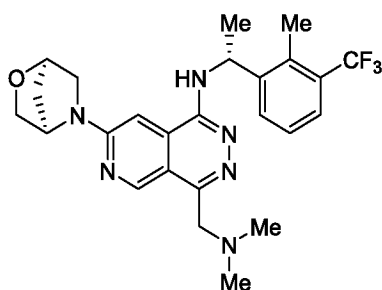
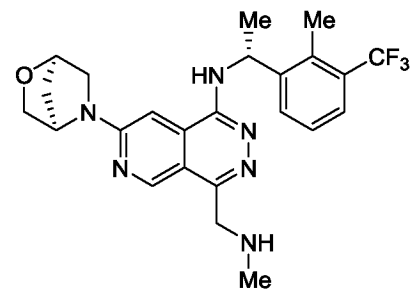
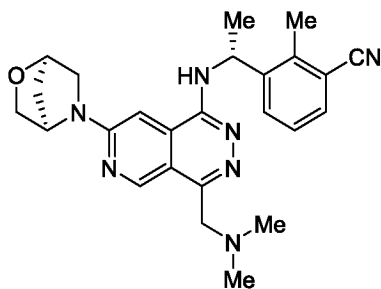
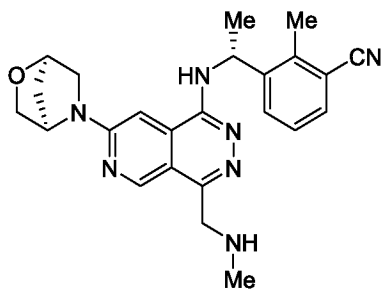
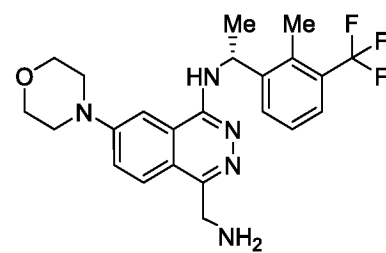
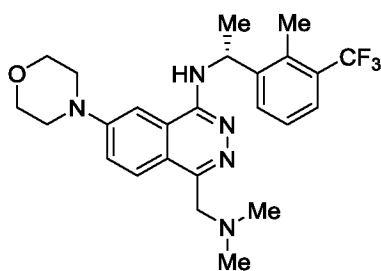
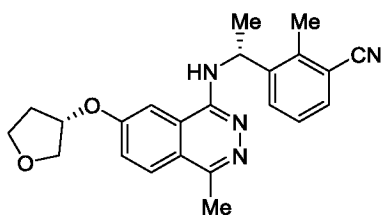


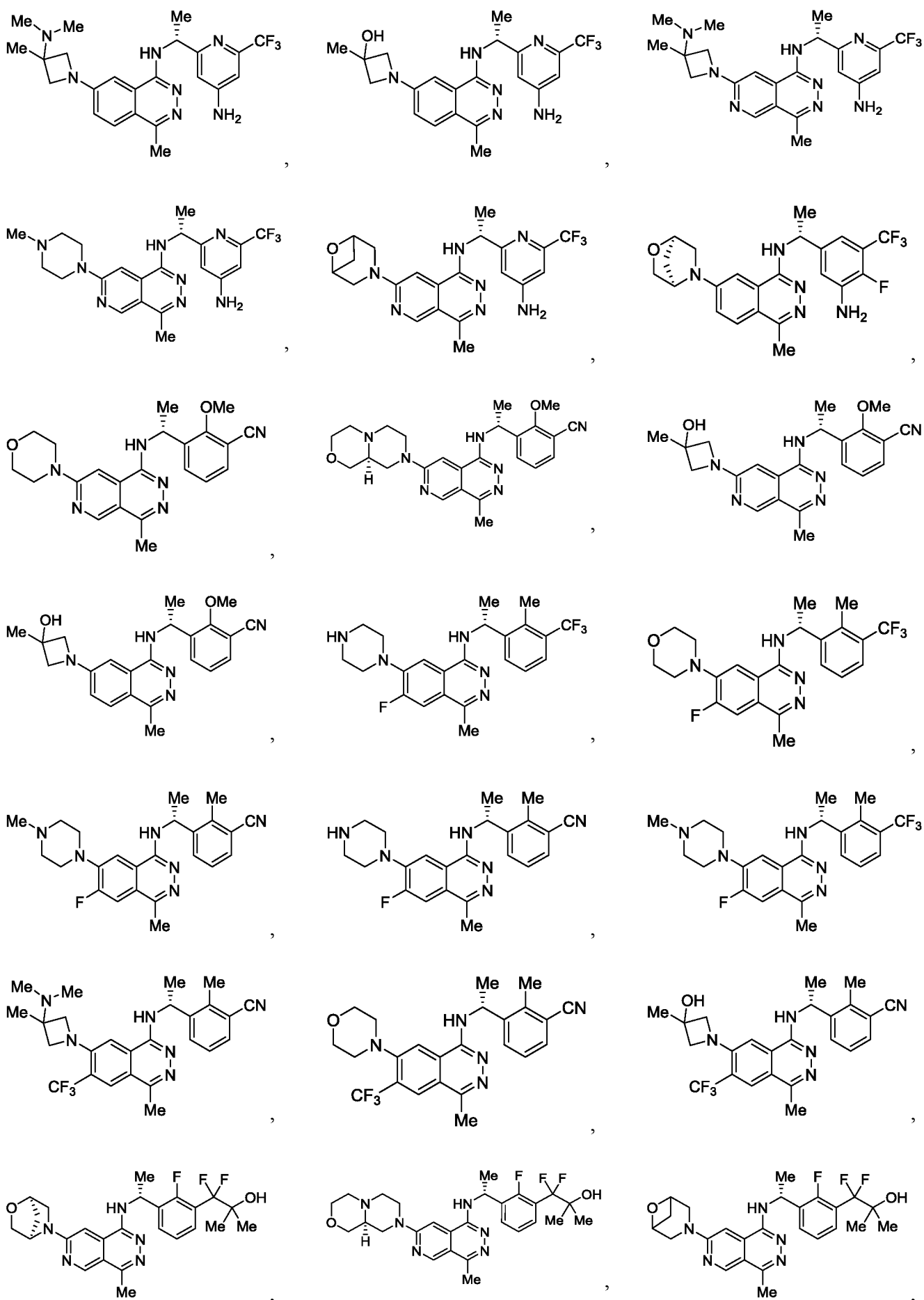


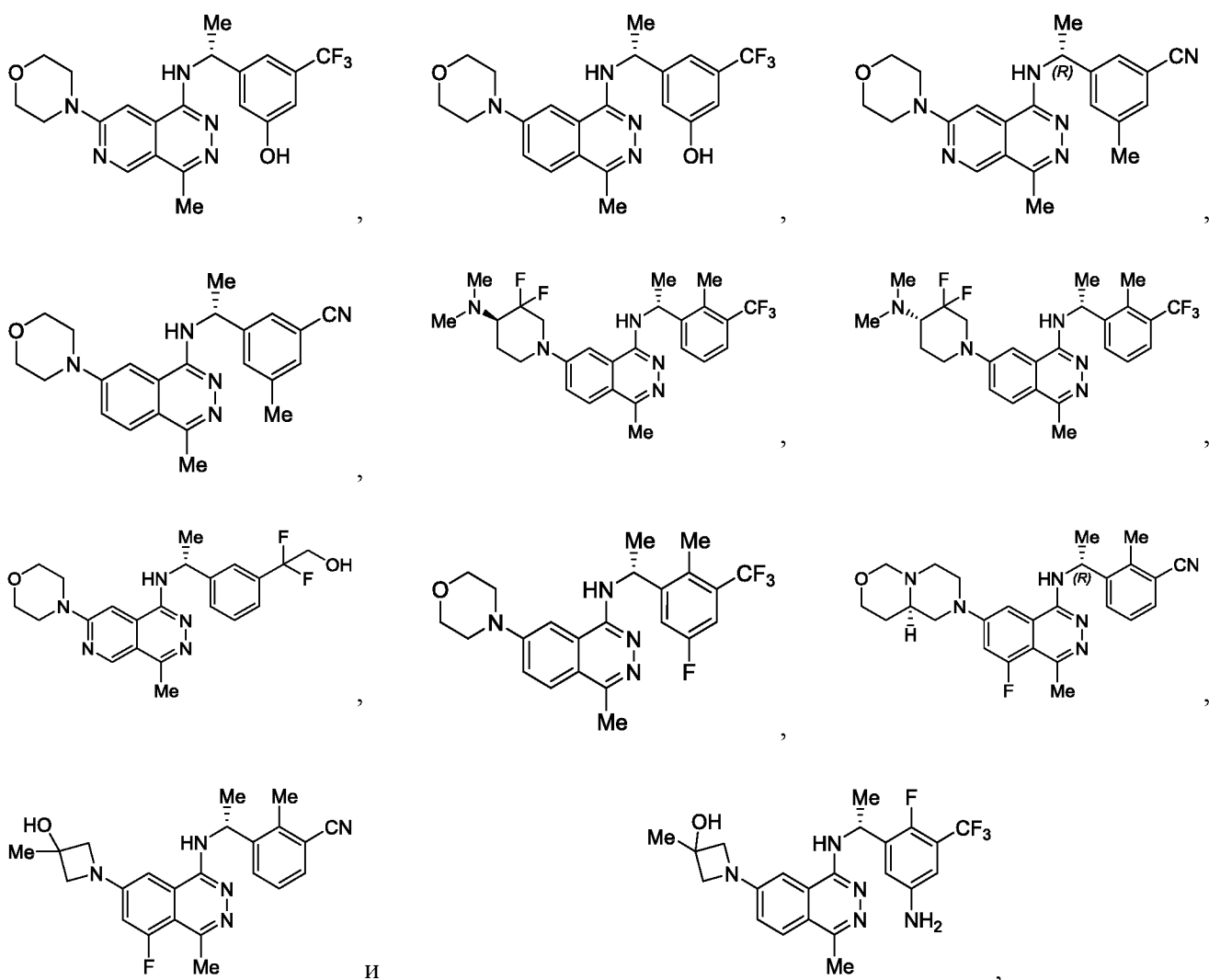












и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

73. Способ ингибирования активности SOS1 в клетке, включающий приведение клетки, в которой требуется ингибировать активность SOS1, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 72.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанная клетка содержит активирующую мутацию в гене-члене семейства RAS.

75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанная клетка содержит активирующую мутацию в гене SOS1.

76. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанная клетка содержит активирующую мутацию в гене NF-1 или NF-2.

77. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему от рака, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг в день.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет от примерно 0,1 до 100 мг/кг в день.

80. Способ по любому из пп. 77-79, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из: заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легкого: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходно-клеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), семенников (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициально-клеточной карциномы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, печеночноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, карциномы ампулярного отдела толстой кишки, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы

Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), оболочек головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия), серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулезо-текальноклеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных женских половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботрионидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, диспластического невуса, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

81. Способ по любому из пп. 77-80, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, связанный с семейством Ras.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с семейством Ras, представляет собой рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12C, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12D, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12S, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G12A, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G13D, рак, связанный с KRas, HRas или NRas G13C, рак, связанный с KRas, HRas или NRas Q61X, рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146T, рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146V, или рак, связанный с KRas, HRas или NRas A146P.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с семейством Ras, представляет собой рак, связанный с KRas G12C.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с семейством Ras, представляет собой немелкоклеточный рак легкого или рак поджелудочной железы.
85. Способ по любому из пп. 77-803, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, связанный с SOS1.
86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с SOS1, представляет собой рак, связанный с SOS1 N233S, или рак, связанный с SOS1 N233Y.
87. Способ по любому из пп. 85 или 86, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с SOS1, представляет собой аденокарциному легкого, эмбриональную рабдомиосаркому, опухоль семенников из клеток Сертоли или зернисто-клеточные опухоли кожи.
88. Способ по любому из пп. 77-80, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, связанный с NF-1/NF-2.